

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNEE 1970

N° 23

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

CORRE Christophe

Ancien Externe des Hôpitaux d'Angers

né le 20 Avril 1942 à PLOUNEVENTER (Finistère-Nord)

Présentée et soutenue publiquement le

9 DEC. 1970

Place de l'Ethambutol dans le traitement
de la tuberculose pulmonaire commune

(A propos de 141 observations)

Président : Monsieur le Professeur OURY

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1970

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

CORRE Christophe

Ancien Externe des Hôpitaux d'Angers

né le 20 Avril 1942 à PLOUNEVENTER (Finistère-Nord)

Présentée et soutenue publiquement le

**Place de l'Ethambutol dans le traitement
de la tuberculose pulmonaire commune**

(A propos de 141 observations)

Président : Monsieur le Professeur OURY

ACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE d'ANGERS

16, boulevard Daviers - 88.76.22

DOYEN : M. RENIER 19, rue La Fontaine
ASSESEUR : M. GERMAIN 18, quai des Carmes
SECRETAIRE : M. MAILLEUX 23, rue Rousseau

DOYEN Honoraire : M. ROUCHY 1, place de Lorraine

Professeurs Honoraires { M. AMSLER 8, rue de Bel Air
M. DAVID 6, rue de la Gare
M. HY 4 bis rue Hanneloup
M. ROUSSEAU 12 bis, rue des Arènes

PROFESSEURS TITULAIRES

M. COTTIN	26, rue des Arènes ANGERS	Chimie Générale
DELAITRE	20, avenue Vauban ANGERS	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	7, rue Thiers CHATEAU GONTIER	Pharmacie chimique
FRESSINAUD	5, avenue Jeanne d'Arc ANGERS	Clinique Médicale B
GERMAIN	18, quai des Carnes ANGERS	Botanique et Cryptogamie
GOYER	12, rue Rabelais ANGERS	Clinique Chirurgicale B
GUERIN	6, av. Foulques Nerra Parc de la Haye AVRILLE	Biophysique Médicale
GUNTZ	16, rue La Fontaine ANGERS	Anatomie
HERISSET	Résidence des Plantes ANGERS	Matière Médicale
HERMANN	21, rue du Quinconce ANGERS	Clinique Ophtalmologique
JOLIVET	27, rue Hoche - ANGERS	Chimie analytique
LAFARGUE	67, rue du Bellay ANGERS	Pharmacie Galénique
MARTIN	17, rue Hanneloup ANGERS	Pathologie chirurgicale
MENARD	BECON les GRANITS	Hygiène et Médecine Sociale
NAULLEAU	18, rue Rabelais ANGERS	Clinique Chirurgicale A
OURY	66, rue Rabelais ANGERS	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	19, rue Paul Bert ANGERS	Clinique Médicale A
RENIER	19, rue La Fontaine ANGERS	Clinique Rhumatologique
ROUCHY	1, place Lorraine ANGERS	Clinique Gynécologique et obstétricale
SIMARD	Résidence ANJOU Bt B Rte des Ponts de Cé - ANGERS	Anatomie Pathologique.

PROFESSEUR TITULAIRE à TITRE PERSONNEL

HOCQUET 5 Domaine de la Croisette Parasitologie
BOUCHEMAINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545907_0012

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	PARSY	35, avenue Jeanne d'Arc ANGERS	O.R.L.
	PERTUS	La Chêneraie ST GEMMES/LOIRE	Urologie
	ROGNON	49, Bd du Roi René ANGERS	Chirurgie Générale

AGREGES

MM.	GODLEWSKI	50, rue de Chateaudun PARIS 9ème	Neurologie
	TESTARD	2, Place André Leroy ANGERS	Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ALLAIN	6, avenue Pasteur ANGERS	Pharmacologie
	AUGEREAU	132, Bd Montparnasse PARIS 14ème	Pharmacodynamie
	BONNIOT	74, av. du Cdt Ménard AVRILLE	Clin. Médicale B
	CAVELLAT Mme	8, Domaine de la Croisette BOUCHEMAINE	Anesthésie-Réanimation
	CAVELLAT	" " " " " "	Anesthésie-Réanimation
	CARON	35, avenue Jeanne d'Arc ANGERS	Electroradiologie
	COULLAUD	25, rue d'Alsace ANGERS	Physiologie
	EMILE	4, Place de Lorraine ANGERS	Neurologie
	FRESNEAU	38, Place Bichon ANGERS	Médecine Interne
	GIRAULT	41, rue de Belgique ANGERS	Biochimie Médicale
	GROSIEUX	50, Bd du Roi René ANGERS	Gynécologie-Obstétrique
	HUREZ	16, Esplanade du Val d'Or AVRILLE	Hématologie-Immunologie
	HUYGHUES -		
	DESPOINTES	10, avenue Jean Lurçat AVRILLE	Biochimie Médicale
	JOUBAUD	9, rue Proust ANGERS	Méd. Gén. et Expérimentale
	LARGET-PIET	29, rue des Arènes ANGERS	Pédiatrie génétique
	PILLET	18, rue de l'étenduère ANGERS	Anatomie
	PILLOT	307, route de Paris ANGERS	Bactériologie
	PLANE	39, avenue Jeanne d'Arc ANGERS	Chirurgie Générale
	PRELOT Mlle	11, rue du Dr Goujon PARIS 12ème	Physiologie-Zoologie
	SCHNITZLER Mme	2, rue Gay Lussac ANGERS	Dermatologie-Vénérologie
	QUERO Mlle	90, avenue de Neuilly 92-NEUILLY/SEINE	Microbiologie
	TADEI	18, avenue des Marronniers ERIGNE	Méd. générale et Cardiologie

DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES

LARRA	18, rue La Fontaine ANGERS	Histologie
MARTIN FRERE	4, avenue Herbillon 94-ST MANDE	Chimie Générale et Minérale
RIBERI	6, rue Bigot ANGERS	Médecine Interne
THUILLIER	6, Place W. Churchill 92-NEUILLY/SEINE	Chimie Biologique
VALTON	6, Allée des Bouvreuils, Domaine de St François d'Assise 78-LA CELLE ST CLOUD	Médecine légale
WARTEL	Clin. du Domaine de Vontes 37-ESVRES	Psychiatrie

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la
Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres
à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
ni improbation.

A mes Parents

Leur dévouement et leurs sacrifices m'ont permis de poursuivre mes études. Ce travail n'est qu'un gage bien modeste de l'affection et de la profonde reconnaissance que je ne cesserai d'avoir pour eux.

A mes beaux parents,

A ma femme,

A mon fils,

Avec toute ma tendresse

A mes frères,

A mes soeurs,

Avec toute mon affection

A mes amis,

Avec ma fidélité

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur OURY

Professeur de Clinique Pneumo-Phtisiologique

Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez inspiré ce travail et assez largement contribué à sa réalisation. Nous avons eu l'occasion d'apprécier votre sens aigu de l'observation, s'alliant à un grand souci de perfection et de précision.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre gratitude.

Monsieur le Professeur GOYER
Professeur de Clinique Chirurgicale
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la légion d'honneur

Ayant eu l'honneur d'être votre externe,
nous avons pu apprécier toutes vos qua-
lités d'enseignant et de chirurgien.

Votre présence dans ce jury témoigne de
notre fidèle et respectueux dévouement.

Monsieur le professeur FRESSINAUD-MASDEFIEIX
Professeur de Clinique Médicale
Médecin des hôpitaux

Nous avons eu l'honneur d'être guidé par
vous pour nos premiers pas en médecine.

Nous vous exprimons notre reconnaissance
et nous vous disons l'honneur que vous
nous faites en acceptant de faire partie
de notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur FRESNEAU
Maître de Conférences Agrégé de Médecine
Médecin des hôpitaux

Votre accueil à notre égard, votre sim-
plicité, votre contact humain nous ont
profondément marqué pendant notre passa-
ge à l'hôpital.

Veuillez trouver ici l'expression de no-
tre admiration et de notre gratitude,

A tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine et de Pharmacie d'ANGERS et
du Centre Hospitalier et Universitaire.

Avec notre reconnaissance.

S O M M A I R E

CHAPITRE I : INTRODUCTION

CHAPITRE II : GENERALITES

- I - Nature chimique et physique.
- II - Etude de l'activité antituberculeuse
 - A) Activité "in vitro"
 - B) Activité "in vivo"
- III - Mode d'administration
- IV - Mécanisme d'action antituberculeuse
- V - Propriétés toxicologiques
 - A) Bases pharmacodynamiques
 - B) Toxicité aiguë
 - C) Toxicité chronique.

CHAPITRE III : RESULTATS CLINIQUES

- I - Nos observations
 - A) Surveillance du traitement
 - B) Répartition des malades
 - C) Résultats
 - 1) Les tuberculoses pulmonaires de 1ère atteinte
 - 1° - Les traitements d'attaque par l'EMB
 - 2° - Les relais thérapeutiques par l'EMB
 - 2) Les rechutes de tuberculoses pulmonaires
 - 3) Les tuberculoses pulmonaires invétérées
 - 1° - Associations diverses comprenant l'EMB à l'exclusion de l'AMP et de la CM.
 - 2° - Associations diverses comprenant l'EMB et l'AMP à l'exclusion de la CM.
 - 3° - Associations diverses comprenant toutes l'EMB, l'AMP et la CM.
 - 4° - Conclusion concernant ces 3 groupes de tuberculoses pulmonaires invétérées.
 - D) Résultats globaux des différentes associations thérapeutiques comprenant l'EMB dans les tuberculoses pulmonaires.

II - Commentaires et données de la littérature.

- A) L'EMB en monothérapie
 - 1) Tuberculoses pulmonaires de 1ère atteinte
 - 2) Tuberculoses pulmonaires invétérées
 - 3) Constatations personnelles
 - 4) Place de l'EMB parmi les autres antituberculeux
- B) L'EMB dans les tuberculoses pulmonaires de 1ère atteinte
 - 1) Association EMB-INH
 - 2) Associations diverses à l'exclusion de l'AMP
 - 3) Association EMB-INH-AMP
 - 4) Comparaison avec des régimes thérapeutiques sans EMB
- C) L'EMB dans les tuberculoses pulmonaires invétérées
 - 1) Associations diverses à l'exclusion de l'AMP et la CM
 - 2) Association EMB-CM
 - 3) Association EMB-AMP
 - 4) Association EMB-AMP-CM
 - 5) Place des différentes associations thérapeutiques dans le traitement des tuberculoses pulmonaires invétérées,

CHAPITRE IV : TOLERANCE

I - Constatations personnelles

- A) Accidents divers
- B) Accidents oculaires
- C) Tolérance biologique

II - Commentaires et données de la littérature

- A) Accidents divers
- B) Accidents oculaires
- C) Tolérance biologique
- D) EMB et grossesse.

CHAPITRE V : CONCLUSION

CHAPITRE VI : BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

Bien que la tuberculose soit un fléau social contre lequel nous sommes particulièrement bien armés, force est de constater qu'elle demeure dans notre pays un problème préoccupant. Après une régression importante de la maladie, nous assistons à une stagnation des taux de mortalité et de morbidité, puisque chaque année on dénombre 6.000 décès et 60.000 cas nouveaux.

Cette stagnation est liée, entre autres facteurs, à l'apparition de résistances des bacilles vis-à-vis des médications conventionnelles. En effet, même dans les tuberculoses récentes, l'association classique INH-PAS-SMY se heurte dans environ 10 % des cas, à une résistance primaire des bacilles à l'un ou plusieurs de ces médicaments. Par ailleurs, les tuberculoses anciennes et invétérées sont souvent devenues intolérantes ou résistantes à un grand nombre d'anti-tuberculeux connus et appliqués déjà à plusieurs reprises.

On conçoit facilement que l'Ethambutol (E M B) largement employé en FRANCE depuis 3 ans, ait suscité un intérêt considérable. Nous présentons ici l'expérience du service de Clinique de Pneumo-Phtisiologie du C.H.U. d'ANGERS.

1) Les Malades :

En Mai 1970, cette drogue avait été employée chez 180 malades. Pour ce travail, 141 malades ont été retenus, car les autres ont subi un traitement trop court ou insuffisamment surveillé. Chaque fois que son emploi paraissait justifié, l'Ethambutol a été prescrit, sans qu'un protocole rigide ait été préalablement établi.

Le choix des malades a été fondé sur un ensemble de critères cliniques, radiologiques, bactériologiques et évolutifs. Aussi, n'est-il pas étonnant d'y voir représenté tous les aspects de la tuberculose commune, des formes à bactériologie positive et quelques-unes à bactériologie négative. Le choix s'est donc fait à postériori et nous avons retenu tous les cas où l'Ethambutol a été prescrit et employé pendant au moins deux mois, mais il va sans dire que dans la plupart des cas, le délai d'observation a été beaucoup plus long puisque certains malades ont été traités 2 ans et que beaucoup ont été surveillés d'assez nombreux mois après l'arrêt de celui-ci.

2) La Posologie :

La posologie de l'Ethambutol unanimement recommandée est de 25 mg/kg/j. durant les 2 premiers mois et de 15 mg/kg/j. les mois suivants.

Celle-ci sera précisée à propos de chaque groupe de malades. Bornons-nous ici à constater que le traitement n'a pas toujours été commencé à la dose de 25 mg/kg/j., car au début de ce travail, la posologie n'était pas établie avec certitude et, d'autre part, l'EMB prescrit en relais n'exigeait pas une posologie initiale aussi importante. En définitive, la posologie a été comprise entre 16 et 25 mg/kg/j., sauf en de rares cas où elle a été inférieure à 15 mg/kg/j. Les doses ont été secondairement réduites dans les cas où la posologie initiale était élevée.

3) Les associations thérapeutiques

Notre but étant d'apprécier la place de l'Ethambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, en nous plaçant dans les meilleures conditions possibles de pratique médicale courante, aucune monothérapie de principe n'a été utilisée. Mais dans certains cas de tuberculoses pulmonaires invétérées, au début de notre expérience, avant de disposer de la Rifampicine et de la Capréomycine, nous avons été amené à employer une monothérapie de fait.

Ces associations ne nous permettent pas d'évaluer l'efficacité propre de l'Ethambutol. Le choix des antibiotiques associés à celui-ci n'a pas été uniforme, de façon à tenir compte de tous les facteurs : traitement antérieur, tolérance, résistance "in vitro", aspects cliniques, résultats des cures précédentes.

a) - L'Isoniazide (I N H) a été utilisé chez 83 malades :

66 fois	à la dose de	450 mg/j.
11 fois	à	300 mg/j.
6 fois		600 mg/j.

b) - La Rifampicine (A M P) a été employée chez 67 malades :

64 fois	à la posologie de	600 mg/j.
2	"	900 mg/j.
1	"	450 mg/j.

c) - La Capréomycine (C M) a été prescrite chez 37 malades ; la dose initiale de 1 g/j. a été ramenée au bout de 4 à 5 mois à 3 g/semaine.

d) - L'Ethionamide (E T A) a été utilisé chez 29 malades :

26 fois	à la posologie de	500 mg/j.
2 fois	à	250 mg/j.
1 fois	à	750 mg/j.

e) - De nombreux autres antibiotiques ont été employés aux doses habituelles : la Streptomycine (S M Y) : 19 fois ; l'acide Para-

Amino-Salicylique (P A S) : 14 fois ; la Viomycine (V M) :
11 fois ; le Pyrazinamide (P Z A) : 7 fois ; la Kanamycine (K M)
2 fois et le Cyclosérine (C S) : 2 fois.

CHAPITRE 2

GENERALITES SUR L'ETHAMBUTOL

1 - NATURE CHIMIQUE et PHYSIQUE

=====

L'EMB est un corps chimique de synthèse.

Sa synthèse est réalisée par chauffage rapide du dichloroéthylène avec un excès de 2 amino 1 butanol dextrogyre. Il appartient au groupe des éthylènes-diamines. Parmi les douze mille autres composés, seul l'isomère dextrogyre du dichlorhydrate de 2.2' (Ethylène - diimino) di.1 butanol a été retenu pour son activité antituberculeuse et sa faible toxicité. (Wilkinson) (97).

L'EMB est une poudre blanche, cristallisable, incolore et inodore.

Il est soluble dans l'eau, le diméthyl sulfoxide et le propylène glycol , peu soluble dans l'éthanol, le diméthyl acétamide, l'acétone et le chloroforme.

Il est thermostable.

Son poids moléculaire est de 277.

Son point de fusion est voisin de 198-199° C.

L'activité antituberculeuse et la faible toxicité de ce produit sont liées à sa composition chimique (fig. 1) qui met en évidence :

- la petite dimension des chaînes Alkyl,
- la position unique du groupe hydroxyl,
- l'espacement correct des groupes amines,
- l'orientation précise de la molécule dans l'espace : seul l'isomère dextrogyre a été retenu.

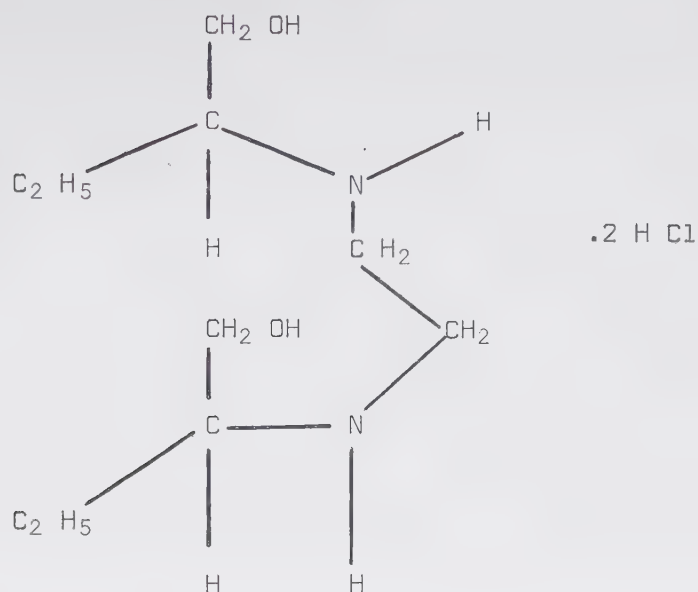
On connaît 3 isomères du 2,2' (Ethylène diimino)
di.1.Butanol :

- . le lévoisomère inactif,
- . le méso-isomère très faiblement actif,
- . le dextro-isomère ou Ethambutol, seul produit actif et peu toxique.

. Formule moléculaire :



. Représentation spatiale de l'Ethambutol :



. Formule linéaire

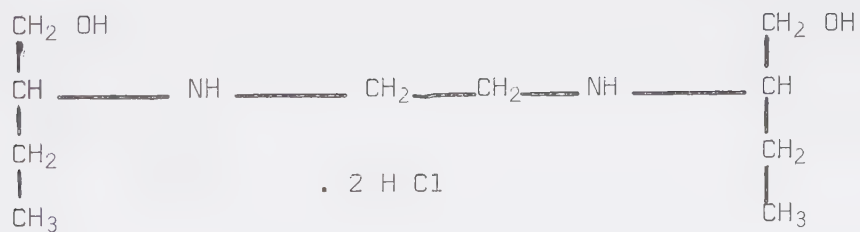


Figure 1

II - ETUDE de l'ACTIVITE ANTITUBERCULEUSE

=====

L'EMB a fait l'objet de nombreux travaux aussi bien "in vitro" sur des souches bactériennes en culture, que dans l'infection tuberculeuse expérimentale des animaux de laboratoire.

A) ACTIVITE " IN VITRO "

L'EMB est doué d'une activité spécifique sur les bactéries du genre mycobactérium.

Il est pratiquement dépourvu d'action sur les cocci gram + et les bactéries gram - , sur les virus, les champignons et les parasites animaux.

C'est donc un produit antituberculeux électif et il dispose à l'intérieur des mycobactéries d'un spectre d'activité étendue.

- 1) Activité étendue

Après les travaux de Karlson (19) et Thomas (90) en 1961, de nombreux auteurs ont étudié la sensibilité des bacilles tuberculeux à l'EMB : Delaude (17) , Tacquet et Tison (88) , Lutz et Berger (58), Pilheu (72) et beaucoup d'autres

a/ Mycobactérium Tuberculosis :

- . Karlson (19) en 1961, constate que sur 170 cultures de mycobactérium tuberculosis :

76 % sont inhibées par 1 γ d'EMB par ml.

24 % sont inhibées par 5 γ d'EMB par ml.

- . Sur les 170 souches étudiées par Pilheu (72), 115 souches sont inhibées à la concentration de 1 γ par ml et les 55 autres à la concentration de 5 γ par ml.

- . Dans un autre travail de Lutz et Berger (58) en 1962, 40 souches pathogènes d'origine humaine ont été toutes inhibées à des concentrations comprises entre 0,5 et 2 γ par ml d'EMB.
- . Delaude (17) en 1962, trouve que sur 39 souches de BK humains :
22 sont inhibées par 1,6 γ par ml
11 " " " 2,4 γ "
4 " " " 3,2 γ "
2 " " " 6,4 γ "

b/ *Mycobacterium bovis*

- . Karlson (19) en 1961, constate que sur 23 souches de *Mycobacterium bovis*, 18 sont inhibées à 1 γ /ml
et 5 " " à 5 γ /ml

c/ Mycobactéries atypiques

- . Tacquet et Tison (88) , Gernez-Rieux (35) étudient l'activité de l'EMB sur des souches de mycobactéries atypiques dont le pouvoir pathogène est actuellement bien établi. La fréquence de ces formes, variable selon les pays, est d'environ 2,5% des mycobactérioses en France. Les mycobactéries atypiques sont en général peu sensibles à l'EMB, sauf la souche *Mycobacterium xenopéi*.

- 2) Pouvoir bactériostatique et Bactéricide

L'activité de l'EMB est mal connue. Il inhibe la croissance et la multiplication des bacilles après un délai de quelques heures. L'EMB agit comme un bactériostatique en pénétrant dans le corps microbien et en intervenant dans la synthèse de l'acide ribonucléique; supprimant ainsi un métabolite indispensable à la division cellulaire.

Cependant, Lutz et Berger (58) ont montré l'existence d'un effet typiquement bactéricide sur certaines souches, suivant la concentration de l'EMB. Cet effet bactéricide s'observe parfois à 1 γ /ml pour certaines mycobactéries.

- 3) Absence de résistance croisée

Un certain nombre de souches étudiées par les différents auteurs était résistant à la SMY ou à l'INH ou à d'autres antituberculeux. L'EMB inhibe efficacement ces souches. Aucune résistance croisée entre l'EMB et l'un ou l'autre des agents tuberculostatiques n'a pu être mise en évidence.

- 4) Lenteur de la résistance acquise

Les mycobactéries développent une résistance acquise aux agents antituberculeux et l'on sait les difficultés à trouver un traitement adapté à chaque évolution tuberculeuse.

Place (76) constate qu'une souche de Mycobactérium tuberculosis exposée à des concentrations croissantes de SMY, d'INH et d'EMB développe une résistance plus rapide à la SMY et l'INH qu'à l'EMB.

Le taux de résistance acquise se développe plus lentement avec l'EMB qu'avec les autres antituberculeux.

B) ACTIVITE "IN VIVO"

L'EMB a été expérimenté par plusieurs auteurs.

Nous citerons le travail de Delaude (17) sur la tuberculose expérimentale du cobaye, tuberculisé avec la souche H₃H_V. L'EMB à la dose de 50 mg/kg/j. a stoppé l'évolution de la maladie et permis de voir des régressions de ses lésions après 100 jours de traitement.

Grumbach (39), au cours de la tuberculose expérimentale de la souris, a prouvé l'efficacité du traitement par l'EMB, sur les mycobactéries même résistantes aux autres antibacillaires. De plus, il a démontré que l'EMB supprime l'apparition de souches résistantes à l'INH.

Enfin, Schmidt et Coll. en 1961 (83) , ont entrepris une série d'essais chez le singe qui démontre :

- l'efficacité relative de l' E M B en monothérapie à 100 mg/kg qui prévient l'évolution mortelle de la maladie mais ne permet pas d'obtenir des résultats radiologiques aussi satisfaisants que l'I N H. D'après cet auteur, l' E M B se placerait après l' I N H, la S M Y et l'Ethionamide.
- l'efficacité de l'association E M B (25 mg/kg) et I N H (10 mg/kg) qui est aussi active que l' I N H seul à fortes doses, donne de bons résultats radiologiques et prévient une résistance des bacilles à l' I N H.

Ces travaux confirment dont :

- .. l'activité anti-tuberculeuse de l' E M B chez l'animal
- .. la meilleure efficacité du traitement polyvalent permettant une dose peu toxique et un retard de l'apparition de résistance des bacilles à l' I N H.

III - MODE d'ADMINISTRATION

=====

1) L' E M B s'administre par voie orale. Il se présente sous forme de dragées dosées à 250 mg. (1)

2) La posologie est de 15 à 25 mg/kg par jour, donnée en une seule prise matinale.

3) L'absorption gastro-duodénale est rapide puisque le produit est trouvé dans le sang moins d'une heure après l'ingestion. Elle est presque complète puisque seulement 20 % de la dose ingérée

est retrouvée sous forme inaltérée dans les fécès.

4) Sa concentration sanguine s'élève très rapidement dès l'ingestion pour atteindre un pic à la première heure et un plateau de la 2ème à la 4ème heure, descend assez rapidement jusqu'à la 8ème heure et ensuite décroît plus progressivement.

Cette diffusion sanguine a été mise en évidence surtout par les travaux de Peets (71) qui a administré chez le chien par voie orale et intraveineuse de l' E M B marqué au C₁₄. Il est intéressant de noter que la même dose du produit donnée par voie orale montre une concentration sérique plus élevée et plus prolongée que par voie I.V. directe. Ce même auteur montre que plus la posologie par voie orale est forte , plus la concentration sérique est élevée et durable dans les heures suivantes.

Ces recherches ont en outre mis en évidence que l'EMB se fixe électivement sur les G.R.

5) L'élimination de l' E M B se fait principalement par voie urinaire. Cette élimination est rapide puisque 50 % des 80 % de l' E M B ayant franchi la barrière digestive, sont retrouvés dans les urines durant les 24 premières heures. Dans les 8 jours suivants, les derniers 30 % sont éliminés.

On retrouve dans les urines 70 % sous forme d' E M B inaltéré et les autres 10 % sous forme de deux métabolites qui ne présentent plus d'effet antibacillaire. L'élimination de l' E M B est donc maximale dans les 24 premières heures.

IV - MECANISME d'ACTION ANTI-TUBERCULEUSE

=====

Le mécanisme d'action de l'E M B sur les bacilles acido-alcool-résistants est encore mal connu. Il est néanmoins parfaitement

établi qu'il exerce une action bactériostatique sur les bacilles et qu'il modifie l'acido-alcool-résistance.

1° Modification de l'acido-alcool-résistance des Mycobactéries

Grumbach (39) a constaté, en milieu liquide, qu'une culture d'H₃₇ RV, âgée de 48 heures et mise en présence d'une dose de 2 mcg/ml d' E M B, perd son acido-alcool-résistance à 90 % des bacilles en 2 à 4 jours.

Cette perte de l'acido-alcool-résistance des bacilles en présence d' E M B est neutralisée par la S M Y.

2° Activité bactériostatique de l' E M B

Cette activité a été mise en évidence par plusieurs auteurs : en particulier Forbes et Coll. (27 - 28 - 29) Tacquet et Tison (88). Ces derniers auteurs montrent la survie de quelques souches après 72 heures de contact avec l' E M B à des concentrations inhibitrices et parfois 500 fois supérieures à la dose minima.

Lutz et Berger (58) et Malmstein (60) ont trouvé non seulement une action bactériostatique mais bactéricide après 12 à 24 jours de contact de bacilles tuberculeux humains et d' E M B à la dose de 4,5 mcg/ml.

3° Action sur la cellule bactérienne

L' E M B ajouté dans le milieu de culture :

- pénètre par diffusion dans le corps microbien,
- ne modifie en rien la vie des bacilles existants,
- inhibe la croissance de la colonie et la multiplication des bacilles après un délai de 3 à 6 heures.

Kuck en 1963, (52) a constaté que la charge isotopique des mycobactéries mises en présence de l' E M B marqué C_{14} ne change pas après 2 heures et 96 heures de contact. Cette charge bacillaire est fonction de la concentration du produit mais ne change pas le délai d'inhibition de la croissance bactérienne. Une forte concentration ne provoque pas une inhibition plus précoce.

La croissance bactérienne est inhibée après un temps de latence. Seules les mycobactéries en voie de multiplication cellulaire sont bloquées par l'action de l'E M B, mais toutes les bactéries absorbent rapidement la molécule.

Forbes et Kuck (28) ont émis l'hypothèse d'un blocage d'une ou plusieurs étapes métaboliques nécessaires à la division et la multiplication cellulaires. Les travaux de Gale (32) ont permis de constater que les granulations du noyau, qui jouent un rôle primordial dans la division nucléaire, sont remplacées par des inclusions lipidiques après 10 heures d'exposition à l' E M B.

D'autre part, Forbes et Coll. (29) ont mis en évidence une diminution de la synthèse des acides ribo et désoxyribonucléiques.

L' E M B pourrait intervenir dans la synthèse de l'acide ribonucléique, au moment de l'introduction des Ions magnésium et de certains acides aminés et ainsi supprimer une métabolite indispensable à la division cellulaire.

L' E M B agit non pas en tuant les bacilles existants, mais en arrêtant la division cellulaire et la multiplication des mycobactéries.

V - PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

=====

- A/ BASES PHARMACODYNAMIQUES

Le mécanisme exact de la production des effets toxiques

est encore méconnu. Il serait possible que l'effet toxique soit dû à un effet chélateur (non thérapeutique) de l' E M B vis-à-vis du cuivre et du zinc contenus dans un certain nombre de viscères.

Buyske et Coll. (9), Kaiser (49) ont trouvé que chez un chien recevant de fortes doses d'EMB (au delà de 200 mg/kg) on observait :

- une diminution du contenu en zinc des tissus oculaire, cardiaque, et hépatique ;
- une diminution du contenu en cuivre des tissus pancréatique et surtout myocardique ;
- une augmentation de l'élimination en 24 heures du zinc urinaire.

D'autres auteurs ont fait les mêmes constatations chez le rat et le singe.

Par contre, il n'a pas été prouvé que les lésions anatomiques soient en rapport direct avec la déplétion en cuivre et en zinc.

Cependant, ces cations sont nécessaires au fonctionnement de certains groupes enzymatiques, en particulier, cytochrome c. oxydase.

On a noté une diminution parallèle du contenu en cuivre et de l'activité du cytochrome c. oxydase.

- B/ TOXICITE AIGUE

La toxicité aiguë de l' E M B est faible, quelle que soit la voie d'administration. On peut citer les travaux de Wilkinson (96), Diermeier (20) et Thomas (90).

Ces différents travaux ont montré :

... chez le rat , la dose létale 50 est de :

- 6,8 g/kg lorsque l'E M B est administré par voie orale

- 0,3 g/kg lorsque l'EMB est administré par voie intra-veineuse.
 - 1,2 g/kg lorsque l'EMB est administré par voie intra-péritonéale.
- ... chez la souris : la dose létale 50 est plus de 300 fois supérieure à la dose thérapeutique efficace, ce qui laisse une marge de sécurité importante.

L'association thérapeutique ne modifie pas la dose létale 50.

- C/ TOXICITE CHRONIQUE

La toxicité chronique a été étudiée chez le chien par Kaiser (47 -48 - 49), Diermeier (20) et Capiello (10), chez le chat par Diermeier (20), chez le singe Rhésus par Schmidt (81 - 82 - 83).

La toxicité générale est basse puisque des taux de 10 à 30 fois supérieurs aux taux thérapeutiques n'ont entraîné aucun décès au cours des 6 mois à 1 an d'administration.

Toutefois, ces taux élevés ont provoqué des lésions qui prédominaient au niveau du myocarde, du système nerveux central, du foie et du "tapetum lucidum".

. Au niveau du système nerveux central :

- chez le chien on observe une ataxie ,
- chez le singe, les effets neuro-toxiques ont été particulièrement étudiés par Schmidt (81-82-83). Les troubles neurotoxiques se traduisent par une ataxie et un trouble de la sensibilité tactile. Il ressort de leurs travaux que la neuro-toxicité de l' E M B est fonction de la dose : plus la dose est forte, plus les désordres neurologiques apparaissent tôt. L'autopsie des animaux montre une atteinte cérébrale pyramidale et médullaire à type de dégénérescence et nécrose avec prolifération gliale.

La neurotoxicité de l' E M B n'est observée que pour des doses 12 fois supérieures aux doses thérapeutiques.

. Au niveau du foie :

Des doses de 400 mg/kg par jour entraînent des perturbations notables des fonctions hépatiques, notamment une élévation des S.G.O.T. et S.G.P.T., ainsi qu'un retard à l'élimination de la B.S.P.. L'examen anatomo-pathologique révèle une congestion hépatique avec des foyers localisés de nécrose.

. Au niveau de l'appareil oculaire :

L'action toxique de l' E M B sur le "tapetum lucidum" du chien consiste en une décoloration observée à un traitement par 50 à 200 mg/kilo par jour. Ces effets ont été remarqués par Diermeier (20), Kaiser (47 - 48 - 49) et Capiello (10). Néanmoins ce trouble est toujours réversible à l'arrêt du traitement.

Chez le singe, Schmidt (81 - 82 - 83) ne met en évidence des lésions du système nerveux central et des voies optiques qu'à des doses prolongées et fortes : supérieures à 800 mg/kg/j. . Il souligne d'autre part la moindre toxicité de la forme dextrogyre par rapport à celle du mélange racémique.

Au total, les études de pharmacologie expérimentale montrent que la toxicité aiguë ou chronique de l' E M B ne se manifeste qu'à des doses infiniment plus élevées que celles utilisées en thérapeutique humaine. C'est notamment le cas des atteintes cardiaques, hépatiques et nerveuses. En revanche, la toxicité oculaire est évidente dès que l'on atteint des doses qui ne sont que 3 fois supérieures à celles de la thérapeutique humaine. Il y a donc à cet égard un risque certain justifiant une surveillance ophtalmologique attentive.

CHAPITRE 3

RESULTATS CLINIQUES

1) NOS OBSERVATIONS

A) SURVEILLANCE du TRAITEMENT =====

Les malades ont tous été traités au départ au cours d'une hospitalisation. La durée de celle-ci est variable suivant l'atteinte tuberculeuse ou le bon vouloir du malade souvent hostile à un séjour prolongé, surtout s'il s'agit d'un vieux tuberculeux.

Le traitement a ensuite été poursuivi en cure ambulatoire. Un certain nombre de malades a été adressé en sanatorium.

La surveillance du traitement a exigé une réhospitalisation de 24 ou 48 heures nécessaires pour pratiquer plus commodément les examens complémentaires. Cette surveillance concerne l'évolution de la tuberculose ainsi que le dépistage des accidents thérapeutiques.

En voici les principaux éléments :

- Examen clinique : appréciation de l'état général, poids, température, expectoration.
- Téléradiographie du thorax, tous les mois ;
- Tomographies, tous les 3 mois ;
- Examen bactériologique sur crachats ou liquide de tubage par homogénéisation et culture chaque mois ;
- Etude de la sensibilité "in vitro" par la méthode des proportions au début du traitement et en cas d'échec bactériologique après le 3ème mois pour les tuberculoses pulmonaires invétérées ;
- Examens biologiques courants : vitesse de sédimentation globulaire, hémogramme, glycémie tous les mois ;
- Etude complète de la fonction oculaire tous les mois : acuité visuelle, champ visuel, vision des couleurs et fond d'oeil.
- Suivant l'antibiotique associé à l'EMB, étude des fonctions hépatique, rénale, auditive, tous les mois.
 - . Lors de l'administration de l'AMP, étude de la bilirubinémie, des transaminases sériques, toutes les semaines lors du 1er mois, tous les 15 jours les 2 mois consécutifs et ensuite tous les mois.
 - . Lors de l'administration de la CM, étude de la fonction rénale avec le même protocole.

Il est inutile de préciser que ces examens complémentaires ont été pratiqués avant l'administration des médicaments antituberculeux.

B) R E P A R T I T I O N d e s M A L A D E S

=====

1/ 52 Tuberculoses pulmonaires de 1ère atteinte scindées en :

1° - 25 malades traités d'emblée par l' E M B

2° - 27 malades soumis à un relais thérapeutique par l' EMB

2/ 12 Rechutes de tuberculoses pulmonaires.

3/ 77 tuberculoses pulmonaires invétérées, classées suivant le régime thérapeutique appliqué :

1° - 28 malades traités par des associations diverses comprenant l'EMB à l'exclusion de l'AMP et de la CM

2° - 14 malades soumis aux associations diverses comprenant l'EMB et l'AMP sans la CM

3° - 35 malades traités par au moins ces 3 drogues.

C) R E S U L T A T S

=====

1/ LES TUBERCULOSES PULMONAIRES de 1ère ATTEINTE

Nous avons classé dans cette catégorie 52 malades qui se scindent en deux groupes :

1° - Les traitements d'attaque par l' EMB : 25 malades

2° - Les relais thérapeutiques par l'EMB : 27 malades.

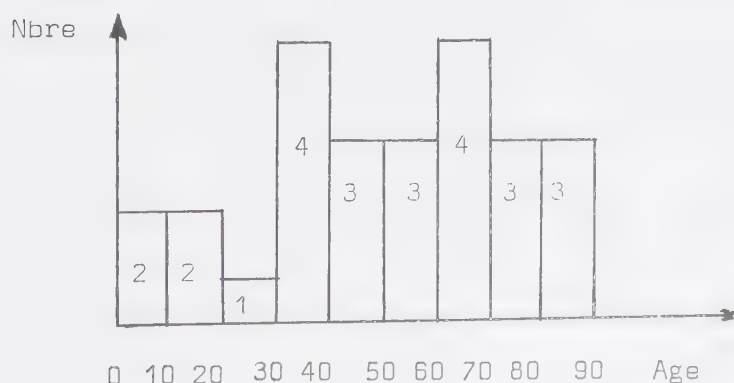
I - LES TRAITEMENTS d'ATTAQUE par l' EMB

.....

a) Matériels et méthodes :

25 malades ont été traités et se répartissent de la façon suivante :

. Age :



. Sexe

On dénombre 10 hommes et 15 femmes.

. Circonstances de découverte :

Ex. Radiolog. systématique	Symptômes fonctionnels			Symptômes Généraux
	Hémoptysies	Toux + Expectoration	Pleurésie	
10	5	2	1	7

. Signes cliniques

15 malades sur 25 ont une altération importante de leur état général .

16 malades ont une vitesse de sédimentation supérieure à 30 mm à la première heure dont 4 au-delà de 90 mm à la première heure.

. Associations morbides

Associations morbides tuberculeuses

Pleurésie tuberculeuse 1
Tuberculose rénale. 1

Associations morbides non tuberculeuses

Asthme 1
Insuffisance respiratoire chronique . . . 1
Diabète 1
Ulcère duodénal 1
Ethylysme 5
P.C.R. 1
Mésothéliome pleural 1

. Images radiologiques

Bilatérales	13
unilatérales	10
Trés étendues	5
Modérément étendues	8
Peu étendues	10
Excavées	11
Non excavées	12
Image thoracique normale	2

. Aspects bactériologiques

La bactériologie est positive chez 17 de nos 25 malades.

BK à l'examen optique seul	1
BK en culture seul	11
BK à l'examen optique et en culture	5

. Conduite du traitement :

- Posologie :

L'EMB a été prescrit à une dose différente chez nos malades allant de 16 à 25 mg/kg/j.

de 16 à 19 mg/kg/j.	11
de 20 à 25 mg/kg/j.	14

- Association d'antibiotiques

Tous nos malades ont reçu de l'EMB associé à l'INH

Associations Thérapeutiques	Nombre de Malades
Doubles	
EMB + INH	7
Triples	
EMB + INH + AMP	6
EMB + INH + ETA	5
EMB + INH + SMY	5
Quadruples	
EMB + INH + SMY + AMP	1
EMB + INH + SMY + PAS	1

- Durée du Traitement

La durée du traitement est variable. Le traitement a été interrompu 4 fois chez nos malades ; 2 fois par nous-même, et les deux autres fois par les malades eux-mêmes.

Durée de surveillance	Nombre de Malades traités	Nombre de Traitements poursuivis	Nombre de Traitements interrompus
2 mois	2	1	1 (non suivi)
3 à 4 mois	2	1	1
5 à 7 mois	4	3	1
8 à 12 mois	14	14	-
plus de 12 m.	3	2	1
TOTAL	25	21	4

b) Résultats :

. Résultats cliniques

- 12 malades sur 15 ont vu survenir une amélioration importante de leur état général et des symptômes fonctionnels qu'ils présentaient avant leur traitement.
- 17 malades sur 25 ont gagné du poids allant jusqu'à 14 Kg chez 1'un d'entre eux. 3 malades ont perdu du poids, 1'un 8 kg et les deux autres 4 kg.
- La vitesse de sédimentation s'est abaissée progressivement chez nos malades. Elle reste néanmoins élevée au-dessus de 30 mm à la 1ère heure chez 7 de nos malades après un premier traitement de 3 mois.

. Résultats radiologiques

- Les 2 malades présentant une image thoracique normale avant le début du traitement n'ont pas eu de modifications radiologiques.
- Les autres résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Résultats nuls	2
Résultats médiocres	1
Résultats moyens	4
Résultats bons	6
Résultats très bons	10

• Résultats bactériologiques :

- On note une négativation bactériologique chez 15 des 17 malades à bactériologie positive.

Date de Négativation :	
au 1er mois	5
au 2ème mois	6
au 3ème mois	2
au 4ème mois	1
au 5ème mois	1

- Chez les 2 autres malades, le traitement a été interrompu volontairement à 2 et 4 mois.

COMPARAISON des RESULTATS BACTERIOLOGIQUES SUIVANT les ASSOCIATIONS						
Régime Thérapeutique	Nombre de bactériologies +	Négativation bactériologique				
		1er mois	2è mois	3è mois	4è mois	5è mois
EMB + INH	4	1	2	-	1	-
EMB + INH + AMP	5	2	1	1	-	-
EMB + INH + ETA	5	2	2			1
EMB + INH + SMY	3	1	1	1 toujours + au 2è mois		
EMB+INH+SMY+PAS	1	Toujours positif au 4è mois				

c) Récapitulation

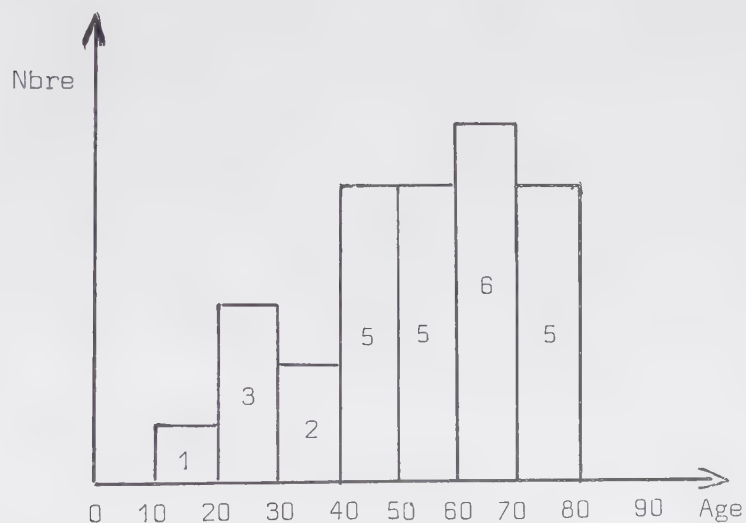
- Résultats cliniques bons : 12 malades sur 15 très améliorés
- Résultats radiologiques bons et très bons : 68 %
- Résultats bactériologiques : négativation dans 88 % des cas, les 12 % restant liés à un traitement écourté : 2è et 4è mois.

II - LES RELAIS THERAPEUTIQUES par l'ÉTHAMBUTOL
dans les TUBERCULOSES de PREMIERE ATTEINTE
.....

a) Matériels et Méthodes

27 malades ont été traités et se répartissent de la façon suivante :

. Age



. Sexe

On dénombre 17 hommes et 10 femmes.

. Durée du traitement

25 malades sur 27 avaient un traitement depuis moins d'un an. Nous ajoutons dans ce groupe 2 autres malades : l'un a été mis sous EMB après une exérèse apico-dorsale. L'autre avait présenté sa première atteinte 36 ans auparavant et n'avait jamais reçu d'antibiotiques antituberculeux.

moins de 2 mois	4
de 3 à 4 mois	11
de 5 à 12 mois	10
plus de 12 mois	2

. Relais thérapeutique par l'EMB

après PAS	8
après SMY	10
après INH	4
après ETA	2
après VM	1
après Isoxyl	1

. Symptômes cliniques

- 10 malades sur 27 ont un état général très altéré, malgré le traitement antituberculeux antérieur.
- 9 malades ont une vitesse de sédimentation supérieure à 30 mm à la première heure dont 4 au-delà de 80 mm à la première heure.

. Associations morbides

Associations morbides tuberculeuses :

Pleurésie tuberculeuse	2
Tuberculose rénale	2
Méningite tuberculeuse	1
Abcès froid pariétal	1
Tuberculose synoviale du fléchisseur propre du gros orteil G.	1

Associations morbides non tuberculeuses :

Ethylisme	7
Ulcère digestif	3
Asthme.	2
Silicose	1
Maladie de Friedrich	1
Diabète	1
Lithiase vésiculaire	2
Cancer de la langue	1
Troubles psychiques	1

. Images radiologiques :

Bilatérales	13
Unilatérales	12
Très étendues	7
Modérément étendues	8
Peu étendues	10
Excavées	12
Non excavées	13
Image thoracique normale . .	2

. Aspects bactériologiques :

- La bactériologie est positive chez 9 malades sur 27.

BK en optique seul	0
BK en culture seul	3
BK en optique et culture . .	6

. Conduite du traitement :

- Posologie

.....

L'EMB a été prescrit à une dose allant de 15 mg/kg/j. à 25 mg/kg/j.

- de 15 à 19 mg/kg./j. 12

- de 20 à 25 mg./kg./j. 15

- Associations d'antibiotiques

.....

Associations thérapeutiques	Nbre de Malades
- Doubles :	
EMB + INH	7
EMB + ETA	2
EMB + AMP	1
EMB + PZA	1
- Triples :	
EMB + INH + AMP	4
" + " + PAS	4
" + " + ETA	3
" + " + SMY	3
" + ETA + SMY	1
" + " + AMP	1

- Durée du traitement

.....

Le traitement a été interrompu à la fin de celui-ci chez 4 de nos malades. Un autre malade est décédé au 4^e mois d'une décompensation cirrhotique.

Durée de surveillance du traitement	Nbre de malades traités	Nbre de Trai ^t poursuivis	Nbre de Trai ^t interrompus
4 à 6 mois	6	5	1 décès
7 à 12 mois ...	10	9	1
13 à 18 mois ..	7	4	3
19 à 24 mois ..	4	4	-
TOTAL	27	22	5

b) Résultats

. Résultats cliniques

5 des 10 malades présentant des symptômes cliniques impor-

portants ont eu une nette amélioration de leur état général, 1 des malades est décédé en cours de traitement à l'occasion d'une décompensation cirrhotique.

22 malades sur 26 ont pris du poids, jusqu'à 24 kgs chez l'un d'entre eux. Les 4 autres malades ont perdu du poids pendant leur traitement mais jamais au-delà de 4 kg.

La vitesse de sédimentation s'est abaissée durant le traitement. Elle reste élevée chez 4 de nos malades au-delà de 30 mm à la 1ère heure.

. Résultats radiologiques

- Les images thoraciques normales de 2 malades ne se sont pas modifiées durant le traitement.
- Les autres résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Résultats nuls	3
Résultats médiocres	2
Résultats moyens	4
Résultats bons	6
Résultats très bons	10

. Résultats bactériologiques :

- Les 9 malades qui avaient une bactériologie positive se sont tous négativés

Date de négativation	
1er mois	6
2ème mois	2
5ème mois	1

- Il est à noter 3 émissions bacillaires en cours de traitement :
 - . 1 seule culture sur milieu de Coletsos positive au 8ème mois et négative sur Lowenstein.
 - . 1 seule culture sur Lowestein positive au 6ème mois
 - . 1 seul examen optique positif au 9ème mois, avec culture négative.

c) Récapitulation

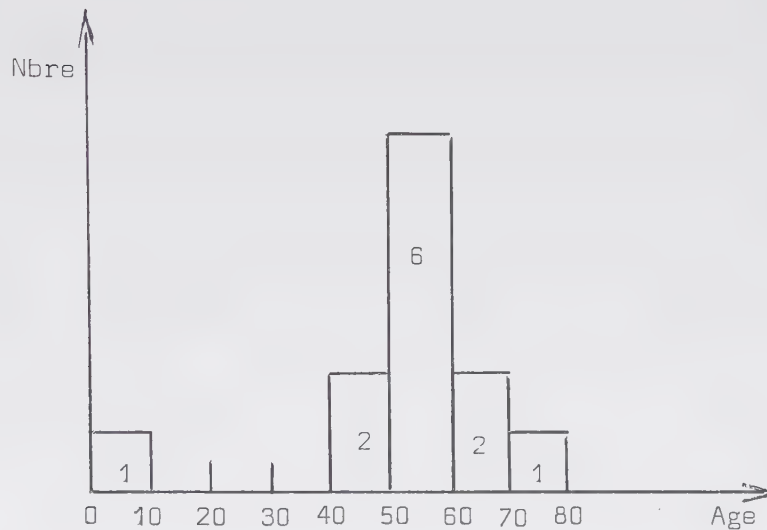
-
- Résultats cliniques : 50 % de bons résultats chez les 10 malades (sur 27) ayant une importante altération de l'état général
 - Résultats radiologiques : bons et très bons : 64 %
 - Résultats bactériologiques : 100 % de négativation.

2/ LES RECHUTES DE TUBERCULOSE PULMONAIRE

a) Matériels et méthodes

Les 12 malades se répartissent de la façon suivante :

. Age



. Sexe

On dénombre 7 hommes et 5 femmes.

. Ancienneté de la maladie

moins de 3 ans	2
de 5 à 6 ans	3
18 ans	1
de 23 à 35 ans	5

. Nombre de rechutes

1 rechute	8
2 rechutes	3
3 rechutes	1

• Signes cliniques

7 malades sur 12 manifestent des symptômes généraux et fonctionnels très importants.

La vitesse de sédimentation de 8 malades est supérieure à 30 mm à la 1ère heure dont 3 au-delà de 80 mm à la 1ère heure.

• Associations morbides

Associations morbides tuberculeuses	
Tuberculose rénale	1
Associations morbides non tuberculeuses :	
Ethylisme	4
Troubles psychiques	3
Gastrectomie pour ulcère	1
Diabète	1

• Images radiologiques

Bilatérales	4
Unilatérales	2
Très étendues	3
Modérément étendues	3
Peu étendues	2
Excavées	2
Non excavées	2

• Aspects bactériologiques

La bactériologie est positive chez tous nos malades sauf 1 :

BK en culture seule	2
BK en optique et en culture	2

. Conduite du traitement

- Posologie
.....

Elle varie d'un malade à l'autre :

de 15 à 19 mg./kg./j.	6
de 20 à 25 mg./kg./j.	6

- Associations d'antibiotiques :
.....

Associations thérapeutiques	Nombre de Malades
- doubles :	
EMB + INH	2
- triples :	
EMB + INH + AMP	4
" + " + ETA	3
" + " + PAS	1
" + AMP + PAS	1
" + " + CM	1

- Durée du traitement :
.....

L'EMB a été interrompu à la fin du traitement chez 2
de nos malades.

Durée de surveillance du traitement	Nbre de malades traités	Nbre de Trait ^t poursuivis	Nbre de Trait ^t interrompus
2 à 4 mois ...	4	4	-
7 à 8 mois ...	3	3	-
10 à 12 mois ..	2	2	-
13 à 16 mois ..	3	1	2

b) Résultats

. Résultats cliniques

Une amélioration importante des signes généraux et fonc-

tionnels a été observée chez 6 des 7 malades à l'état général altéré. La prise de poids a été sensible chez la plupart de nos malades

Seulement 3 vitesses de sédimentation sur 12 restent élevées à plus de 30 mm à la première heure.

. Résultats radiologiques

Résultats nuls	3
Résultats médiocres	0
Résultats moyens	1
Résultats bons	3
Résultats très bons	5

. Résultats bactériologiques

Nos 11 malades ont tous été négativés bactériologiquement

Date de négativation :	
1er mois	6
2ème mois	3
4ème mois	1
6ème mois	1

c) Récapitulation :

- Résultats cliniques très bons : 6 malades très améliorés sur 7
- Résultats radiologiques bons et très bons dans 66 % des cas
- Résultats bactériologiques : négativation dans 100 % des cas.

3/ LES TUBERCULOSES PULMONAIRES INVETEREES

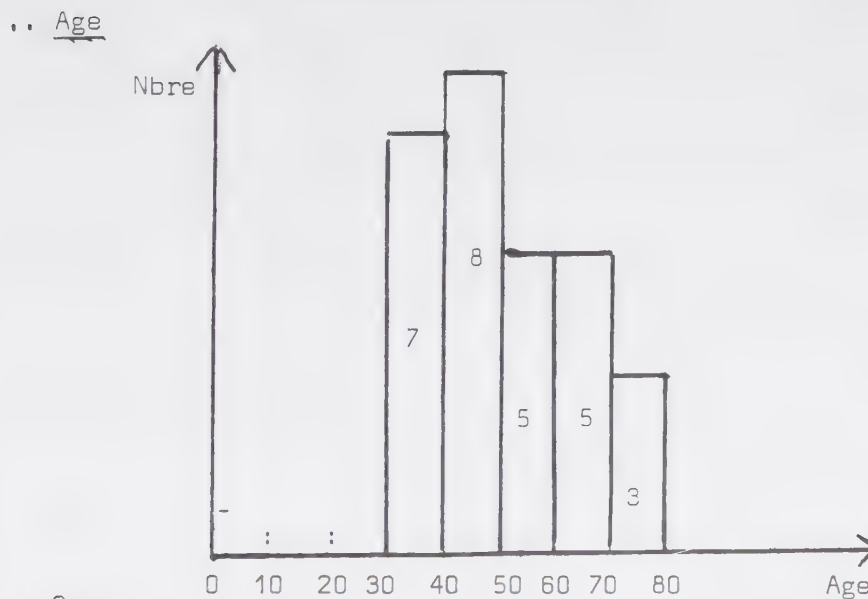
Nos malades ont été classés en 3 groupes :

- Groupe A : Régimes comprenant l'EMB à l'exclusion de l'AMP et la CM.
- Groupe B : Régimes comprenant l'EMB et l'AMP à l'exclusion de la CM.
- Groupe C : Régimes comprenant l'EMB, l'AMP et la CM

GROUPE A : EMB à l'exclusion d'AMP et CM

- , Ce sont 28 cas relativement anciens car nous avons utilisé l'EMB environ 10 mois avant l'obtention de l'AMP.
- , Nous avons placé dans ce groupe un malade qui a reçu le traitement EMB - PZA - CM.

a) Matériels et méthodes



On dénombre 21 hommes et 7 femmes.

.. Ancienneté de la Maladie :

moins d'un an	8
de 2 à 3 ans.....	4
de 4 à 6 ans.....	6
de 7 à 12 ans.....	2
de 12 à 26 ans.....	8

.. Signes cliniques

11 malades sur 28 ont un état général très altéré avec fièvre, dyspnée, toux et expectoration.

Les vitesses de sédimentation sont élevées au-delà de 30 mm à la 1ère heure chez 10 de nos malades.

.. Associations morbides

- Associations morbides tuberculeuses :	
Pleurésie	3
Coxalgie	1
Tumeur blanche du poignet	1
- Associations morbides non tuberculeuses :	
Ethylisme	8
Silicose	2
Insuffisance respiratoire	3
Asthme	1
Diabète	2
Pancréatite	1
Glomérulo-néphrite	1
Spondylarthrite ankylosante	1
Comitialité	1
- Interventions antérieures nécessitées par la tuberculose :	
Thoracoplastie	1
Lobectomie	2
Pneumonectomie	1

.. Images radiologiques

Bilatérales	16
Unilatérales	12
Très étendues	13
Moyennement étendues	8
Peu étendues	7
Excavées	25
Non excavées	3

.. Aspects bactériologiques

26 malades sur 28 ont une bactériologie positive.

- un tuberculome est négatif
- une tuberculose pulmonaire invétérée a été négativée par le traitement antérieur

. Bactériologie
.....

BK en culture seul	7
BK en optique et culture	19

. Résistance des bacilles
.....

Sensibles à tous les antibiotiques	5
Résistants à INH	18
Résistants à SMY	15
Résistants à PAS	3
Limites à EMB	2

.. Conduite du traitement

- Posologie ;

Elle varie d'un malade à l'autre :

de 10 à 14 mg/kg/j.	2
de 15 à 19 mg/kg/j.	11
de 20 à 25 mg/kg/j.	15

Associations thérapeutiques	Nombre de malades
- Doubles :	
EMB + INH	1
" + PZA	1
- Triples :	
EMB + INH + SMY	4
" + " + VM	3
" + " + ETA	2
" + " + PAS	1
" + ETA + "	1
" + " + VM	2
" + PZA + VM	2
" + " + CM	1
" + CS + KM	1
- Quadruples :	
EMB + ETA + INH + PAS	2
" + " + " + SM	1
" + " + " + VM	1
" + " + " + PZA	1
" + " + VM + PAS	1
" + " + " + PZA	1
" + CS + " + "	1
- Quintuples :	
EMB+INH+SM+PAS+ETA ...	1
- T O T A L	28

- Durée du traitement

Durée de surveillance du traitement	Nbre de mala. traités	Nbre de Trait ^t poursuivis	Nbre de Trait ^t modifiés	Nbre de Trait ^t interrompus
2 à 4 mois ...	5	1	4	-
5 à 6 mois ...	3	1	2	-
7 à 8 mois ...	3	-	3	-
9 à 12 mois ..	8	4	4	-
16 à 19 mois ..	3	2	-	1
20 à 24 mois ..	6	2	1	3
TOTAL	28	10	14	4

b) Résultats

. Résultats cliniques

Les symptômes cliniques de 10 des 11 malades à l'état général altéré se sont améliorés rapidement.

Une prise de poids a été relevée chez 26 des 28 malades.

La vitesse de sédimentation s'est abaissée progressivement chez nos malades. Elle reste toutefois élevée au-dessus de 30 mm à la 1ère heure chez 4 d'entre eux.

. Résultats radiologiques

Résultats nuls	11
Résultats médiocres	2
Résultats moyens	5
Résultats bons	5
Résultats très bons	4
Aggravation sous traitement	1

. Résultats bactériologiques

15 malades sur 26 à bactériologie positive ont été négativés.

Date de négativation

1er mois	6
2ème mois	5
3ème mois	3
6ème mois	1
TOTAL	15

Durée de surveillance du traitement
chez les malades encore positifs

2 mois	1
4 mois	1
5 mois	2
7 mois	1
8 mois	2
9 mois	1
12 mois	3
TOTAL	11

- Il est à noter :

- . 1 émission bacillaire au 8ème mois avec culture négative
- . 2 rechutes bactériologiques aux 20ème et 24ème mois :
homo et culture positive

- Résultats bactériologiques en fonction des résistances
aux antibiotiques

Pour les associations thérapeutiques, se référer au
tableau antérieur.

Associations	Négativation	Pas de négativation	T O T A L
doubles ...	-	2	2
triples ...	11	4	15
Quadruples	3	5	8
Quintuples	1 rechute bactériologique au 20ème mois		

c) Récapitulation

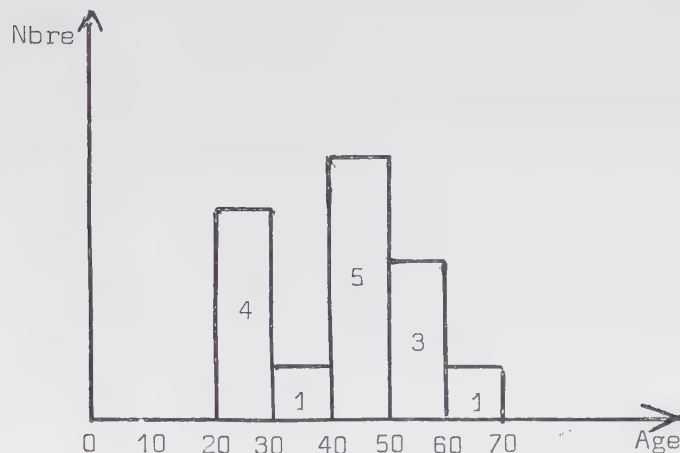
- Résultats cliniques : très bons : 10 malades sur 11 très améliorés.
- Résultats radiologiques bons et très bons : 32 %
- Résultats bactériologiques : Négativation dans 57 % des cas et 2 re-
chutes bactériologiques au 20è et 24ème
mois.

GROUPE B : EMB - AMP à l'exclusion de la CM

a) Matériels et méthodes :

- . 14 malades ont été traités. Trois d'entre eux sont des échecs de la série précédente. Ils se répartissent de la façon suivante :

.. Age



.. Sexe

- . On dénombre 13 hommes et une femme.

.. Ancienneté de la maladie

moins d'un an	6
de 2 à 4 ans	4
de 10 à 13 ans	2
de 16 à 19 ans	2

.. Signes cliniques

- . 3 malades sur 16 ont un état général altéré avec asthénie, fièvre et dyspnée.
- . La vitesse de sédimentation de ces 3 malades est supérieure à 30 mm à la 1ère heure.

.. Associations morbides

- Associations morbides tuberculeuses :	
Pleuro-péricardite	1
- Associations morbides non tuberculeuses :	
Silicose	2
Ethylisme	2
Glomérulo-néphrite	1
Coxarthrose	1
Artérite des membres inférieurs	1
- Interventions antérieures nécessitées par la tuberculose :	
Exérèse du Nelson	1
Lobectomie	1
Exérèse segmentaire apico-dorsale ...	1

.. Images radiologiques

Bilatérales	5
Unilatérales	9
Très étendues	1
Moyennement étendues	2
Peu étendues	11
Excavées	9
Non excavées	5
Tuberculomes	3

.. Aspects bactériologiques :

6 malades seulement ont une bactériologie positive sur les 14 malades traités.

- Bactériologie :

BK en culture seulement	4
BK en optique et culture	2

- Résistance des bacilles
.....

10 recherches de résistances des bacilles ont pu être pratiquées.

Sensibles à tous les antibiotiques ...	4
Résistants à INH	4
Résistants à SMY	2
Résistants à ETA	4

.. Conduite du traitement

- Posologie

de 14 à 19 mg/kg/j.	7
de 20 à 25 mg/kg/j.	7

- Associations d'antibiotiques

Associations thérapeutiques	Nombre de Malades
- Doubles :	
EMB + AMP	1
- Triples :	
EMB + AMP + INH	9
" + " + KM	1
" + " + PAS	1
- Quadruples :	
EMB + AMP + INH + SMY..	1
" + " + SMY + ETA .	1
T O T A L	14

- Durée du traitement

Durée de surveillance du Traitement	Nbre de malades traités	Nbre de Trai ^t poursuivis	Nbre de Trai ^t interrompus
de 3 à 4 mois	2	-	2 : Exérèse du Nelson et 1 non revu.
de 5 à 9 mois	4	3	1 mise à plat
de 10 à 14 mois	6	5	1 Lobectomie
de 15 à 19 mois	2	1	1
T O T A L	14	9	5

b) Résultats

. Résultats cliniques

Les symptômes cliniques présents au début du traitement se sont améliorés rapidement chez 3 malades.

Le poids est resté stationnaire ou s'est élevé chez 12 malades sur 14.

La vitesse de sédimentation reste élevée au-dessus de 30 mm à la 1ère heure, chez un seul de nos malades.

. Résultats radiologiques

Résultats nuls	4
Résultats médiocres	2
Résultats moyens	2
Résultats bons	4
Résultats très bons	2

. Résultats bactériologiques

5 malades sur 6 ont été négativés bactériologiquement.

- Date de négativation :

Tous se sont négativés au 1er mois.

- Il est à noter une seule culture positive au 2ème mois chez deux autres de nos malades dont la bactériologie était négative lors de la mise sous traitement.
- Résultats bactériologiques en fonction des résistances des bacilles

Bacilles Tuberculeux	TOTAL	Négativation	Pas de Négativation	Culture + au 2ème mois
Sensibles à tous	4	3	-	1
Résistants à INH	2	-	-	1
Résistants à ETA	3	2	-	-
Résistants à INH + ETA + PAS	1	-	-	-

c) Récapitulation

- Résultats cliniques : bons résultats chez nos malades à état général altéré
- Résultats radiologiques : bons et très bons dans 43 % des cas.
- Résultats bactériologiques : 83 % de négativation.

GROUPE C : EMB - AMP - CM

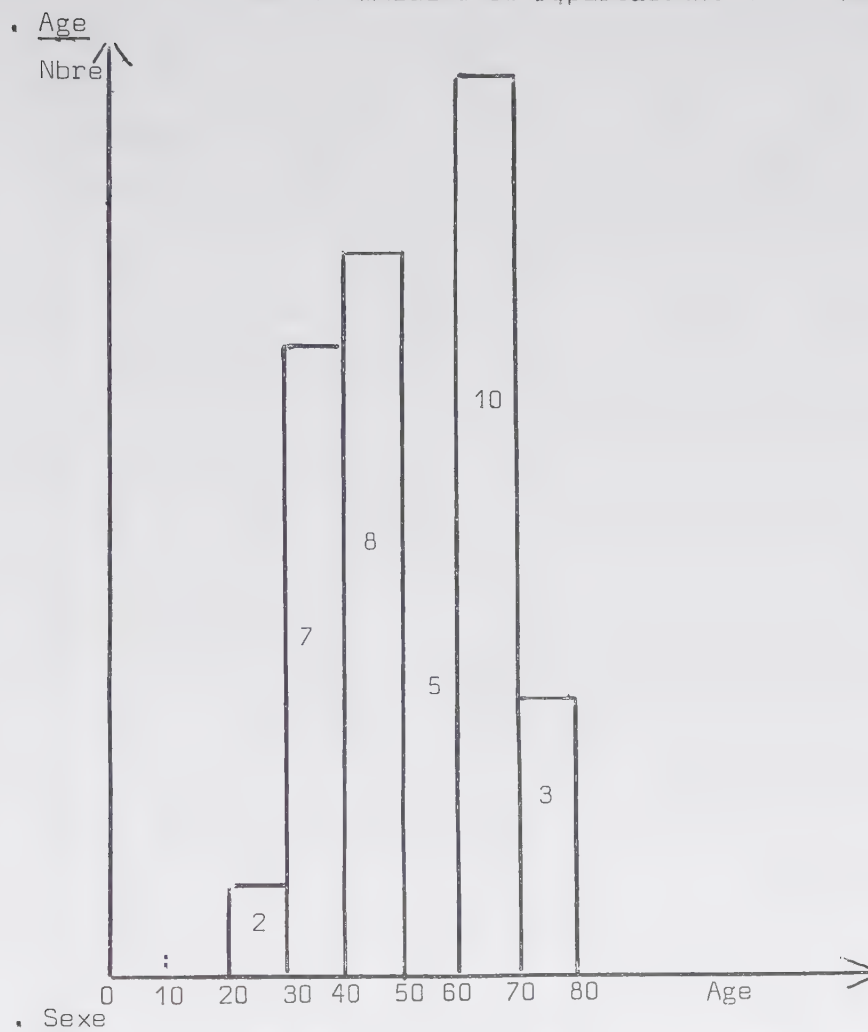
35 malades⁽¹⁾

- Ce groupe comprend 11 malades traités antérieurement par des associations diverses comprenant l'EMB à l'exclusion d'AMP et de CM , avant que ne soient prescrites ces deux drogues.

(1) La plupart des malades de ce groupe ont fait l'objet d'un mémoire paru dans la Revue de Tuberculose et Pneumologie (69). 4 observations ont été retranchées de cette série car l'une des trois drogues n'a pu être employée ou a été interrompue rapidement. En revanche, nous avons ajouté 3 observations avec bactériologie négative.

a) Matériels et méthodes

Les 35 malades se répartissent de la façon suivante :



On dénombre 25 hommes et 10 femmes.

• Ancienneté de la maladie

moins d'un an	4
de 1 à 4 ans	8
de 5 à 9 ans	6
de 10 à 14 ans	5
de 15 à 19 ans	3
de 20 à 30 ans	9

• Signes cliniques

Les tuberculoses pulmonaires de 16 malades sur 35 s'accompagnent d'altérations importantes de l'état général.

La vitesse de sédimentation est supérieure à 30 mm à la 1ère heure chez 18 malades, dont 5 au-dessus de 80 mm à la 1ère heure.

. Associations morbides

Associations morbides tuberculeuses :

Pleurésie tuberculeuse	1
Tuberculose bronchique	1
Fistule bronchique	2
Tuberculose rénale	3
Coxalgie	1

Associations morbides non tuberculeuses :

Insuffisance respiratoire	9
Asthme	2
Silicose	3
Diabète	1
Pancréatite	2
Gastrectomie pour ulcère	3
Lithiase rénale	2
P. C. R.	1
Spondylarthrite ankylosante	1
Comitialité	2
Troubles psychopathiques	1
Ethylisme	10

Interventions antérieures nécessitées par la tuberculose :

Pneumonectomie G.	1
Thoracoplastie G.	2

. Images radiologiques

Bilatérales	21
Unilatérales	14
Très étendues	17
Moyennement étendues	10
Peu étendues	8
Excavées.	29
Non excavées	8
Tuberculomes	2

• Aspects bactériologiques :

La bactériologie est positive chez 32 malades sur 35.

- Bactériologie
.....

BK en optique seulement	1
BK en culture seulement	5
BK en optique et culture ...	26

- Les 3 malades à bactériologie négative présentent l'un un tuberculome, les deux autres une tuberculose pulmonaire invétérée négativée par un traitement antérieur.

- Résistance des bacilles
.....

Sensibles à tous les antibiotiques	9
Résistants à INH	16
Résistants à SMY	13
Résistants à ETA	9
Résistants à CM	1
Résistants à AMP	1
Limites à EMB	3

La résistance d'emblée à l'AMP est notée chez un malade qui avait reçu précédemment des perfusions de Rifamycine S.V.

Dans un autre cas, on retient une résistance d'emblée à la CM, résistance croisée avec la VM.

Une sensibilité "limite" à l'EMB est observée chez 3 malades traités antérieurement par ce produit.

• Conduite du traitement

- Posologie

de 15 à 19 mg/kg/j.	18
de 20 à 25 mg/kg/j.	17

- Associations d'antibiotiques :

Associations thérapeutiques	Nombre de malades
- Triples : EMB + AMP + CM	31
- Quadruples : EMB + AMP + CM + INH .	4
T O T A L	35

- Durée du traitement

Durée de surveillance du Traitement	Nbre de mala. traités	Nbre de Trait ^t poursuivis	Nbre de Trait ^t interrompus
de 3 à 4 mois	2	-	2 (non revus)
de 5 à 9 mois	5	4	1 (non revu)
10 à 14 mois	14	12	2
15 à 19 mois	13	11	2
20 à 22 mois	1	1	-
T O T A L	35	28	7

b) Résultats

. Résultats cliniques

Tous nos malades ont bénéficié du traitement. L'état général s'est amélioré, accompagné d'une légère prise de poids de 1 à 4 kgs. La dyspnée, la toux et l'expectoration ont été améliorées.

Seulement 6 malades présentent une vitesse de sédimentation élevée au-dessus de 30 mm à la 1ère heure.

. Résultats radiologiques

Résultats nuls	4
Résultats médiocres	4
Résultats moyens	7
Résultats bons	13
Résultats très bons	7

. Résultats bactériologiques

- Les 32 malades qui avaient une bactériologique positive lors de la prescription du traitement se sont tous négativés sauf UN. Ce dernier malade présentait une résistance primaire à l'AMP et a développé une résistance secondaire à l'EMB et à la CM.

Date de négativation bactériologique

1er mois	12
2ème mois	7
3ème mois	7
4ème mois	1
5ème mois	4

- Un seul malade a présenté une rechute bactériologique avec deux cultures positives à 1 mois d'intervalle au 7ème et 8ème mois. Le traitement n'a pas été modifié et les cultures ultérieures pendant 10 mois ont toutes été négatives.

- Résultats bactériologiques suivant la résistance des bacilles :

Bacilles tuberculeux	TOTAL	Négativation					Pas de négativation
		1er mois	2ème mois	3ème mois	4ème mois	5ème mois	
Sensibles à tous ...	7	1	1	3	1	1	-
Résistants à INH ...	15	4	5	3	-	2	1
Résistants à SMY ...	12	5	3	2	-	1	1
Résistants Iaire à AMP	1	-	-	-	-	-	1
Limites à EMB	3	2	1	-	-	-	-

- Le facteur résistance des bacilles n'a pas eu de rôle prépondérant dans la date de négativation bactériologique.

c) Récapitulation

- Résultats cliniques bons chez l'ensemble de nos malades.
- Résultats radiologiques bons et très bons dans 57 % des cas.
- Résultats bactériologiques : 96,8 % de négativation.

CONCLUSION GENERALE CONCERNANT CES TROIS GROUPES de TUBERCULOSES PULMONAIRES INVETEREES .

a) Comparaison des résultats des 3 groupes

- Les résultats cliniques sont à peu près identiques dans les 3 groupes. Il semble néanmoins que les malades ont bénéficié davantage du traitement associant les 3 antituberculeux.
- Les images radiologiques sont difficilement comparables d'un groupe à un autre. Les lésions ne sont pas identiques. Néan-

l'association thérapeutique excluant l'AMP et la CM ne donne pas d'aussi bons et très bons résultats (32 %) que celle associant l'AMP à l'EMB (43 %). La régime thérapeutique associant EMB - AMP - CM donne les meilleurs résultats radiologiques : 57 %.

- Enfin, les résultats bactériologiques sont encore plus significatifs : de 57 % de négativation bactériologique avec l'association thérapeutique excluant l'AMP et la CM, ce taux passe à 83 % lors de l'adjonction de l'AMP à l'EMB et à 97 % lorsque le triple régime thérapeutique est prescrit, mais la seconde série est trop réduite (6 malades) pour que la différence soit significative.

b) Comparaison des résultats thérapeutiques chez les 14 malades dont le traitement a été modifié

Le traitement de 14 malades soumis à l'association thérapeutique comprenant l'EMB à l'exclusion de l'AMP et de la CM a été modifié par la suite. 3 de ces malades présentaient une négativation bactériologique sous ce traitement et l'adjonction de l'AMP et de la CM a surtout servi à consolider un traitement déjà efficace.

Le traitement de 11 malades a été modifié en raison d'un échec bactériologique. 10 malades reçurent la triple association thérapeutique EMB - AMP - CM et l'autre reçut de l'EMB - AMP sans CM.

- Tous ces malades furent négativés bactériologiquement par la nouvelle association thérapeutique. La date de négativation est variable :

1er mois	4
2ème mois	5
3ème mois	1
4ème mois	1
5ème mois	1

- Sur le plan de leurs images radiologiques, l'amélioration est également certaine :

Résultats	1ère association	2ème association
Aggravation	1	-
Résultats nuls	5	1
Résultats médiocres . .	2	2
Résultats moyens . . .	1	3
Résultats bons	2	4
Résultats très bons . .	-	1

4/ RESULTATS GLOBAUX des DIFFERENTES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES comprenant l'EMB dans les TUBERCULOSES PULMONAIRES

Le tableau de la page suivante résume nos résultats.

- 1°) Résultats cliniques

Les différents régimes thérapeutiques avec EMB ont un heureux effet sur l'évolution de la maladie tuberculeuse. Cette amélioration concerne un taux élevé de malades. L'effet est particulièrement évident dans les tuberculoses pulmonaires invétérées. Ces vieux malades ont un état général souvent très altéré allant parfois jusqu'à l'adynamie complète. L'importance de leurs lésions radiologiques entraîne une dyspnée très importante accompagnée d'une expectoration abondante. Ces malades n'avaient eu que peu d'amélioration lors des traitements antérieurs par les antituberculeux traditionnels. L'adjonction de l'EMB accompagné ou non par l'AMP et la CM a permis de restaurer cet état général délabré. L'action du traitement sur la dyspnée a été particulièrement efficace. Celle-ci a régressé d'une façon frappante et parfois spectaculaire.

- 2°) Résultats radiologiques

Les résultats sont dans l'ensemble très satisfaisants. L'effet de l'association thérapeutique est relativement facile à apprécier chez les tuberculeux de 1ère atteinte. Par contre, chez le vieux tuberculeux, les remaniements fibreux souvent associés empêchent souvent l'appréciation de l'effet thérapeutique. Le régime thérapeutique comprenant l'EMB sans l'AMP ni la CM dans les tuberculoses pulmonaires invétérées a été peu efficace. On note dans ce cas 43 % d'échecs. Par contre, la triple association EMB - AMP - CM donne des résultats remarquables.

	Résultats cliniques		Résultats radiologiques				Résultats bactériologiques	
	Bons	Echec	Bons et très bons	Médiocres et moyens	Echec	Bons	Echec	
Tuberc. pulm. de 1ère atteinte	80 %	20 %	68 %	23 %	9 %	88 %	12 %	
	50 %	50 %	64 %	24 %	12 %	100 %	-	
Rechutes de Tuberculose pulmonaire	85 %	15 %	66 %	9 %	25 %	100 %	-	
Tuberculoses pulmonaires invétérées	90 %	10 %	32 %	25 %	43 %	57 %	43 %	
	90 %	10 %	43 %	29 %	28 %	83 %	17 %	
	97 %	3 %	57 %	32 %	11 %	97 %	3 %	

~ 3°) Résultats bactériologiques

Le moyen le plus facile pour apprécier le résultat d'une thérapeutique est la bactériologie. Les résultats d'un traitement par l'EMB associé à d'autres antituberculeux donne ici des résultats remarquables.

Les tuberculoses pulmonaires de première atteinte traitées d'emblée par l'EMB se négativent à 88 %. Les 12 % restant de bactériologie encore positive sont liés à un traitement écourté (2 à 4 mois).

La négativation bactériologique se fait à 100 % dans les tuberculoses traitées au relais thérapeutique par l'EMB et dans les rechutes de tuberculoses pulmonaires.

Les résultats dans les tuberculoses pulmonaires invétérées dépendent de l'association thérapeutique prescrite. Les régimes thérapeutiques excluant l'AMP et la CM donnent 57 % de négativation. Ce résultat est sans nul doute fort beau dans ces tuberculoses évoluant depuis plusieurs années, mais est tempéré par la fréquence des rechutes (20 %). Ce taux de négativation bactériologique augmente fortement lors de l'adjonction de l'AMP et de la CM passant à 83 % et à 97 %. L'efficacité de l'EMB associé aux antituberculeux classiques ne peut certainement pas être mis en doute. Néanmoins, la prescription de l'EMB avec l'AMP et la CM est très nettement plus efficace puisque la négativation bactériologique se fait alors à 97 %. Ce fait est corroboré par la négativation bactériologique à 100 % de 11 malades traités antérieurement sans succès bactériologique par l'association thérapeutique comprenant l'EMB et d'autres antituberculeux classiques.

- En CONCLUSION : L'EMB est un médicament de choix à utiliser avec les antituberculeux classiques dans les tuberculoses de première atteinte. Par contre, son efficacité est moindre avec cette même association dans les tuberculoses pulmonaires invétérées et son utilisation conjointe avec celle de l'AMP et de la CM est la plus efficace dans ces formes.

2) COMMENTAIRES ET DONNEES

DE LA LITTERATURE

L'EMB, médicament antibacillaire largement utilisé depuis sa première application en thérapeutique humaine, en 1961, a donné lieu à de très nombreuses publications dont l'analyse suivante est forcément très incomplète.

A) - L' E M B en M O N O T H E R A P I E

1/ Tuberculoses pulmonaires récentes

Simoni (86) prescrit l'EMB en monothérapie chez 40 malades atteints de tuberculose pulmonaire récente. Il constate 83 % de négativation bactériologique chez des malades porteurs d'images radiologiques modérées et 50 % quand les lésions sont importantes.

Cicéro (13) obtient des résultats similaires chez 9 malades.

Toutefois, Valenti (92) a montré qu'une telle monothérapie ne suffisait pas à juguler efficacement l'évolution de la tuberculose pulmonaire.

2/ Tuberculoses pulmonaires invétérées

Donomae (22) en 1966, chez 47 malades atteints de tuberculose pulmonaire ancienne et chronique, traités par l'EMB seul à la dose de 1g/j. , observe une négativation bactériologique après 6 mois de traitement chez 20 malades (42,5 %).

Simoni (86) obtient une stérilisation de l'expectoration chez 23 malades sur 33 (69,6 %) à une posologie quotidienne de 25 mg/kg en 3 mois de traitement.

Pyle (79 - 80), avec des doses quotidiennes de 15 à 25 mg/kg, négative, en 3 mois , 22 malades sur 37 (59,4 %).

Les travaux de Place (76) et Bobrowitz (3) sont comparables, mais ces auteurs attirent l'attention sur la fréquence des rechutes après monothérapie. Ainsi, Bobrowitz (3) obtient 44 % de négativation chez 24 malades au 4ème mois du traitement et signale 4 cas de rechute, survenue 3 à 15 mois après une négativation bactériologique par monothérapie à l'EMB. De même, Place (76) note 6 rechutes de tuberculose pulmonaire chez 16 malades négativés par l'administration de l'EMB seul.

De tous les travaux, il résulte que l'EMB exerce une importante activité antituberculeuse. En 3 mois de traitement, plus de la moitié des malades (55 % en moyenne) négativent leur culture. Les rechutes après monothérapie sont rares (environ 15 %).

On conclut de tout cela que les monothérapies rigoureuses, à l'EMB, sont la base de la thérapeutique conventionnelle de la tuberculose pulmonaire chronique et qu'il faut chercher à améliorer les résultats, comme l'ont montré les travaux colligés par les Laboratoires de la Cyanamid Corporation (98) ainsi que les travaux de nombreux auteurs : Garcia (33), Gomez Piemento (37), Gyselen (40), Juilien (46), Mallorquin (59), Monteiro (65),

etc ... Cette association permet une négativation bactériologique dans près de 75 % des cas. Ces résultats diffèrent suivant les publications et Martin-Lalande (63) n'atteint que 50 % de négativation chez 20 malades.

3/ Constatations personnelles

Aucun de nos malades n'a été soumis à une monothérapie de principe.

2 malades ont subi une monothérapie de fait ainsi que l'a montré le résultat du test de sensibilité. Ces malades ont gardé une bactériologie positive durant leur traitement respectif de 8 et 12 mois. Le traitement a alors été modifié, avec adjonction d'AMP et CM à l'EMB. La négativation est survenue dans ces deux cas 1 mois plus tard.

Cette monothérapie a donc été inefficace dans nos 2 cas. L'adjonction d'antituberculeux non encore employés et actifs a permis d'obtenir des résultats rapides et complets.

4/ Place de l'EMB parmi les autres antituberculeux

Ferebee (26) employant, dans 2 séries, l'EMB à une dose de 25 mg/kg/j. et l'INH à une posologie de 300 mg/j., constate une stérilisation bactériologique dans des proportions équivalentes.

Ce même auteur, utilisant l'EMB à une dose minime de 6 mg/kg/j., conclut à une activité antibacillaire comparable à celle du PAS aux doses habituelles.

Schutz (84) soumet des tuberculoses pulmonaires invétérées pendant 6 semaines à différentes monothérapies : 21 à l'AMP ; 7 à l'EMB et 5 au PAS. Il conclut que l'AMP et l'EMB ont une efficacité

supérieure à celle du PAS sur la vitesse de diminution de la richesse des cultures en bacilles.

Brouet (7) , dans un premier travail sur l'utilisation de l'AMP en monothérapie chez 30 malades, obtient 87,5 % de négativation au 3ème mois. Dans une seconde étude, ce même auteur (8) prescrit l'AMP en monothérapie chez 64 malades. Au 3ème mois de ce traitement, 78 % des malades sont négatifs en culture.

De ces travaux, il résulte une classification des antibiotiques antibacillaires majeurs. L'AMP tend à prendre la 1ère place devant l'INH qui reste un antibiotique très efficace. La SMY devance légèrement l'EMB. Celui-ci se tient donc au 4ème rang des antituberculeux actuellement connus.

B) L' E M B dans les TUBERCULOSES PULMONAIRES de 1ère A T T E I N T E.

1) Association E M B - I N H

Ce fut le régime le plus souvent employé par les premiers auteurs qui ont étudié l'EMB.

a. Analyse de la littérature

Donomae (22) a soumis 2 groupes de malades à cette association. L'INH est toujours prescrit à la dose de 300 mg/j.. Par contre, la posologie quotidienne de l'EMB est de 25 mg/kg dans la première série et de 15 mg/kg dans la deuxième. Les résultats du premier régime sont nettement supérieurs. La négativation bactériologique s'élève à 97,6 % dans la première et à 78,3 dans le second.

Bobrowitz (4) emploie les mêmes constantes chez 63 malades soumis au premier régime thérapeutique et 55 malades soumis

au deuxième. La différence des taux de négativation bactériologique est moins importante : 93 % dans la première série, 81 % dans la seconde.

Pyle (79 - 80) a utilisé le même schéma thérapeutique dans la plupart de ses cas. Parfois, il a ajouté la SMY à ce régime. Il obtient 100 % de négativation.

Corpe (15) associe l'EMB-INH chez 154 malades, atteints de tuberculoses pulmonaires récentes. Ce régime négative tous les malades (100 %) dans les premiers mois.

Tacquet (89) et Pochart (77) rapportent les résultats de cette association chez 85 malades. Ils obtiennent 63,5 de négativation au troisième mois, 92,3 au sixième mois et 100 % au neuvième mois. Chez 8 de ces 85 malades, l'EMB fut prescrit d'emblée à la dose de 15 mg/kg/j.

b) Constatations personnelles

Dans nos 52 cas de tuberculose pulmonaire de première atteinte, 26 présentaient une bactériologie positive. 8 Malades ont été soumis au régime EMB-INH. Tous ont été négativés : 7 en 2 mois de traitement et l'autre en 4 mois. Nos résultats concordent donc avec ceux de la littérature.

Au total, le régime EMB-INH représente une association thérapeutique très efficace dans le traitement des tuberculoses pulmonaires récentes, car il permet une négativation bactériologique se situant entre 90 % et 100 %.

2) Associations diverses à l'exclusion de l' AMP

a - Association EMB-INH-SMY

Delaude (18) et Albarède (1) rapportent les résultats bactériologiques de ce régime chez 18 malades. Quelques malades reçu-

rent un antibiotique autre que la SMY. Ce traitement les négative tous (100 %) en 5 mois de traitement, dont 50 % au deuxième mois.

Fréour (30) applique ce schéma chez 28 malades. Il obtient 50 % de négativation au premier mois et 100 % au troisième mois du traitement.

Pyle (79 - 80) améliore ses résultats en ajoutant la SMY au schéma EMB-INH. Tous ses malades sont négativés en culture.

b - Association EMB-INH-AB divers

Martin-Lalande (62) observe 78 % de négativation bactériologique chez 25 malades.

Lamy (53) emploie l'EMB en relais thérapeutique chez 18 malades atteints de tuberculose pulmonaire récente et en négative 78 %.

c - Association EMB-ETA ou PTA

Miguerès (64) utilise l'association EMB-PTA et la négativation bactériologique atteint 87 % des cas.

Fréour (31) dans un travail, associe l'EMB-ETA à l'INH ou la SMY. Ses résultats chez 40 malades sont nettement supérieurs : 91,66 % négatifs en culture.

Il est intéressant de comparer ces résultats avec ceux obtenus par l'association ETA-INH. Brouet (5-6), Gernez-Rieux (34) ont des résultats satisfaisants dans 70 % et 82,3 % des cas. L'introduction de l'EMB dans une association avec ETA semble plus active mais n'atteint tout de même pas les résultats du régime EMB-INH.

d - Constatations personnelles

12 de nos 52 malades atteints de tuberculose pulmonaire

de première atteinte ont été soumis à l'association EMB-INH-1 autre AB. Ce dernier a été 4 fois la SMY, 6 fois l'ETA et 2 fois le PAS. 11 malades ont été négativés bactériologiquement. Le dernier malade reste bacillaire après un traitement de 2 mois non surveillé ultérieurement.

Dans cette série peu importante, les résultats bactériologiques sont excellents et correspondent à ceux observés dans la littérature.

3) Association EMB-INH-AMP

a - Analyse de la littérature

Peu de travaux comparatifs ont été publiés à cet égard. Toutefois, Weill (94) a prescrit cette association chez 38 malades et le traitement classique INH-SMY-PAS chez 148 malades. Au troisième mois, le premier schéma entraîne une négativation bactériologique à 100 % tandis que le second négative 85 % des cas. Par ailleurs, les formes richement bacillaires se négativent plus rapidement avec le premier régime tandis que la vitesse de négativation des formes moins richement bacillaires se fait de façon égale dans les 2 séries.

b - Constatations personnelles

Sur nos 52 tuberculeux récents, 7 malades bacillifères furent traités par ce schéma, 6 d'entre eux se négativent en 3 mois. Le dernier reste positif au quatrième mois, date à laquelle nous l'avons perdu de vue.

4) Comparaison avec des régimes thérapeutiques sans EMB

a . Association classique INH-SMY-PAS

Etienne Bernard (2) collige les résultats chez 1119 malades traités pendant au moins 1 an. Le taux de négativation bac-

tériologique est, au troisième mois, de 63 %, au sixième mois de 92,2 % et au douzième mois de 93,5 %.

Weill (94) (cf. plus haut) négative 85 % des malades au troisième mois de ce traitement classique.

b. Association CM-INH avec ou sans PAS

Poplewell (78) , à propos de l'utilisation de la CM dans les tuberculoses pulmonaires récentes, scinde ses malades en 3 groupes suivant la posologie de l'association médicamenteuse prescrite. Le premier régime (77 malades) associe le PAS (12 g./j.) et la CM à la dose de 1 g./j. pendant 2 mois, puis 2 g./semaine ; le deuxième (80 malades) le PAS (12 g./j. et la CM à la dose de 1 g./j. pendant 4 mois puis 2 g./semaine et enfin le troisième (46 malades) l'INH (300 mg./j.) et la CM 1g./j. pendant 3 mois puis 3 g./semaine. Les résultats de ces 3 séries sont comparés avec ceux d'un régime comportant INH (300 mg./j.) et PAS (12 g./j.). Il conclut que la négativation est plus rapide dans les deux séries avec INH, mais est excellente, quoique tardive, dans les deux autres régimes.

Donomae (21) prescrit le schéma CM-INH-PAS chez 100 malades. La bactériologie s'est négativée à un taux de 83,1 % au troisième mois et de 92,2 % au sixième mois. Le traitement classique INH-SMY-PAS utilisé chez 99 autres malades donne des résultats similaires.

c . Association AMP-INH ou autres AB

Brouet (8) utilise le schéma AMP-INH dans un premier groupe de 85 malades et le régime AMP-AB divers dans une deuxième série de 36 malades. Au troisième mois , la négativation atteint respectivement 96,4 % et 91 % des cas.

Constans (14 - 14bis) traite 56 malades pendant au moins 3 mois par le schéma AMP-INH et obtient 96,5 % de négativation au troisième mois. Les 2 malades positifs ont des bacilles résistants à l'INH. Si on élimine ces 2 cas de monothérapie, la négativation bactériologique se fait à 100 %.

Morère (66) utilisant la même association chez 21 malades, les négative tous (100 %).

Kreis (51), prescrivant le régime AMP-INH-SMY chez 72 malades, permet la reprise de l'activité au 45ème jour. Chez 46 malades bacillifères, la négativation bactériologique atteint un taux de 50 % au premier mois et de 60 % au 45ème jour. Au troisième mois, tous ses malades sont négativés en culture (100 %).

d . Conclusion

De ces travaux, il résulte que l'association AMP-INH est le plus efficace des schémas thérapeutiques à deux drogues dans le traitement des tuberculoses pulmonaires de première atteinte, puisqu'elle stérilise la bactériologie dans 96,5 à 100 % des cas. Le régime EMB-INH assure la négativation dans 90 à 100 % des cas, le traitement classique dans 93,5 % des cas, à condition qu'il soit poursuivi 12 mois. La substitution de la CM à la SMY donne des résultats voisins.

Le meilleur traitement associe l'AMP, l'INH et la SMY. L'EMB peut être prescrit dans ces tuberculoses pulmonaires de première atteinte à la place de l' INH ou de la SMY, s'il existe une résistance primaire ou une intolérance à l'une de ces deux drogues.

C) - L' E M B dans les R E C H U T E S et les T U B E R C U L O S E S P U L M O N A I R E S I N V E T E R E E S

1/ Associations diverses à l'exclusion de l'AMP et de la CM

- a) Associations EMB-INH-1 autre AB

Donomae (22) traite 45 malades par ce schéma. La stérilisation des expectorations est observée dans 77,8 % des cas après un traitement de 3 mois, taux nettement supérieur à celui de 31,7 % obtenu chez les malades d'un groupe de contrôle recevant les antibacillaires traditionnels.

Les résultats de nombreux autres auteurs sont comparables ; Simoni (86) : 72 % ; Pyle (79-80) : 80 % ; Corpe (15) : 85 % Pilheu (73) : 51 %.

Delaude (18) et Albarède (1) prescrivent cette association dans 33 cas de tuberculose pulmonaire invétérée. Ils en négativent 29 (88 %) mais signalent 3 rechutes (9 %).

Tacquet (89) et Pochart (77) associent dans un protocole uniforme l'EMB (25 mg/kg./j.), l'INH (300 mg./j.) et un autre antibiotique dans 63 cas de tuberculose ancienne, déjà traitée et peu influencée par les médications classiques. Ils obtiennent un taux de négativation bactériologique au troisième mois de 61,5 %, au sixième mois de 59,3 %, au neuvième mois de 69,5 % et au douzième mois de 78,5%.

Doster (24) compare l'efficacité de différents régimes thérapeutiques combinant l'EMB-INH à un autre antituberculeux chez 177 malades. Au total, il en négative 75 % en 4 mois de traitement. Il constate que tous les malades à bacilles sensibles à l'INH sont négativés. Par contre, la négativation se fait dans 75 % des cas à bacilles résistants à l'INH et dans 66,6 % des cas de double résistance des bacilles à l'INH et la SMY. La KM et la VM furent moins actives chez les malades à bacilles résistants à la SMY que les sujets à bacilles sensibles. Il conclut que le schéma thérapeutique le plus avantageux du point de vue toxicité et négativation est l'association EMB-INH-CM.

Germain (36) observe 56 % de négativation bactériologique avant le quatrième mois chez 50 malades et Jullien (46) négative 4 malades bacillifères sur 5.

- b) Association EMB-AB encore actifs

Bobrowitz (3) traite 111 malades par des associations d'EMB à divers autres antibiotiques : PZA : 76 ; ETA : 12 ; CS : 12 ; VM : 11. Il note une négativation bactériologique dans 68 % des cas en 4 mois de traitement, avec une forte proportion de rechute (16 %).

Il conclut que l'EMB en traitement combiné est très intéressant pour des chimiothérapies à long terme chez des malades présentant une tuberculose pulmonaire chronique avec résistances bactériennes diverses.

Gyselen (41) observe 86 % de stérilisation de l'expectoration par cette association avec 10 % de rechute.

Miguerès (64) associe l'EMB à l'ETA et obtient 76 % de négativation, Meyer (63) par la même association, négative 8 rechutes de tuberculose pulmonaire (71,1 %).

Lamy (53) et Castro (12) négativent tous deux 71 % dans 2 séries de 31 et 17 malades soumis à un traitement comportant l'EMB et des antibiotiques encore actifs.

Fréour (30) relève de meilleurs résultats chez 61 malades, en 5 mois de traitement, puisqu'il obtient 52 négativations (85 %). Martin-Lalande (62) fait état de résultats similaires chez 56 malades ; 88 % de négativation, avec 9 % de rechute.

Tricoire (91) note 4 négativations durables et 2 rechutes chez 8 malades.

-c) Constatations personnelles

Dans la littérature lorsqu'il s'agit de reprise de traitement, les résultats sont toujours donnés globalement, sans que les auteurs aient différencié ceux des rechutes et des tuberculoses pulmonaires invétérées.

Nous avons prescrit le régime thérapeutique comportant l'EMB dans 12 cas de rechutes de tuberculose. Les 11 malades à bactériologie positive ont été tous négativés sous diverses associations, dont 5 soumis au schéma thérapeutique EMB-AB divers.

Sur les 28 cas de tuberculose pulmonaire invétérée soumis au même régime, 26 étaient bacillaires. Sur 15 malades recevant l'EMB-INH-1 ou 2 autres AB, 7 seulement ont été négativés (46,6 %).

9 de ces malades avaient des bacilles résistants à l'INH. Les 11 autres malades reçurent de l'EMB et des antibiotiques divers. 8 d'entre eux furent négativés bactériologiquement (72,7 %). Ce deuxième schéma thérapeutique est donc plus actif que le premier. Globalement, la négativation bactériologique se fait à 57 %. Nos résultats sont légèrement inférieurs à ceux des divers auteurs, mais ce taux est très encourageant chez des tuberculeux anciens, chroniques, rebelles à toute thérapeutique antérieure, malgré la fréquence des rechutes (20 %).

2/ Association EMB-CM

Donomae (23) associe, chez 85 malades bacillifères, l'EMB à 25 mg/kg/j., puis à 15 mg/kg/j. et la CM à 1 g./j. pendant 2 mois puis 2 g./ semaine. L'INH (300 mg/j.) leur est associé malgré la résistance des bacilles à cette drogue. La négativation bactériologique se fait au troisième mois dans 64,8 % des cas et au sixième mois dans 75,3 % .

Doster (24) conclut dans un travail analysé plus haut, que l'adjonction de la CM à l'EMB et à l'INH est plus efficace que l'adjonction d'une autre antibiotique de relais.

Organick (67) , sur 26 malades traités par EMB-CM et tous INH-résistants, en négative 21 (81 %). Ce schéma est nettement plus efficace que l'association d'autres antibiotiques divers avec l'EMB.

Shigart (85) applique ce régime dans 20 cas de tuberculose pulmonaire chronique. Il obtient une négativation durable dans 95% des cas, en général dans les 3 premiers mois.

Grassi (38) compare 2 groupes de 32 malades traités par EMB-PTA auxquels il associe l'AMP dans le premier groupe et la CM dans le second. Les résultats sont meilleurs avec AMP, sans être statistiquement significatifs, probablement parce qu'il s'agissait de séries trop restreintes.

Une enquête menée par le Service de Santé Publique des Etats-Unis (99), intéressant 277 tuberculeux invétérés, a permis de comparer la CM à l'ETA, à la CS, à la VM et à la KM dans un régime à 3 drogues, les deux autres étant l'EMB et l'INH. Les bacilles étaient généralement résistants à ce dernier. Les résultats sont voisins avec un léger avantage pour la CM, aussi bien vis-à-vis des effets secondaires que du taux des négativations.

Dans notre étude, un seul tuberculeux invétéré a été soumis au régime EMB-CM-PZA et il s'est négativé au premier mois du traitement.

En résumé, ces essais cliniques montrent que la CM est un antibiotique efficace et fort utile dans le traitement des tuberculoses pulmonaires invétérées. Avant l'introduction de l'AMP, il se situait en très bon rang dans la gamme des antibiotiques de relais.

3/ Association EMB-AMP

a) Association EMB-AMP

Brouet (8) applique ce schéma chez 36 malades alors qu'un deuxième groupe de 92 malades est soumis au régime AMP-antibiotiques encore actifs. Les résultats des deux séries sont comparables au troisième mois puisque ceux-ci sont respectivement de 83,3 % et de 83,6 % de négativation bactériologique.

b) Association EMB-AMP-1 autre antibiotique

Delaude (19) obtient 14 négativations bactériologiques chez 15 malades (93 %) suivis assez longtemps.

Lucchesi (57) stérilise bactériologiquement 86,1 % sur 65 malades.

Gyselen (42-43), dans une autre étude rapporte les résultats du schéma AMP-EMB-1 autre antibiotique déjà prescrit et inefficace. Ce régime entraîne une négativation durable chez 18 malades sur 20 (90 %) alors qu'en l'absence de l'EMB, il stérilise bactério-

logiquement 9 malades sur 11 (81,8 %).

Lamy (54-55) obtient chez 16 malades bacillifères 13 négativations bactériologiques durables (81,2 %)

Favez (25) par le régime EMB-AMP-Thiocarlide relève 100% de stérilisation des cultures.

Parrot (70) négative 24 malades sur 25 (96 %). Ces malades sont traités : 12, par AMP-EMB ; 9 par AMP-EMB-1 autre antibiotiques, ; 2 en monothérapie par l'AMP et 2 autres ne reçoivent pas d'EMB.

Tricoire (91) négative 11 malades sur 12.

c) Constatations personnelles

Dans nos 12 cas de rechute de tuberculose pulmonaire, 6 malades bacillifères traités par l'association EMB-AMP-1 autre AB furent tous stérilisés bactériologiquement.

Sur 6 autres malades bacillaires atteints de tuberculose pulmonaire invétérée, soumis à ce même régime, 5 furent négativés de façon durable. Cette série, bien que de faible importance numérique, suffit à montrer que l'introduction de l'AMP dans le traitement des tuberculoses pulmonaires invétérées donne de bien meilleurs résultats que lorsque l'EMB ou la CM sont ajoutés seuls au traitement antérieur.

4/ Association EMB-AMP-CM

a - Analyse de la littérature

Virchow (93) a employé ce schéma EMB-AMP-CM dans 31 cas de tuberculose pulmonaire chronique sur 101 reprises de traitement avec AMP. Bien que les séries ne soient pas rigoureusement comparables, il a l'impression que les résultats les meilleurs ont été obtenus par cette triple association car il obtient au deuxième mois une négativation bactériologique durable dans 67,9 % des cas et au sixième mois dans 86,2 %.

Heliström (44) , traitant 31 malades par l'EMB et la CM, n'ajoutant l'AMP qu'en cas d'échec ou de résistance à la CM, obtient 96,7 % de négativation. Comme Virchow, il estime que l'association EMB-AMP-CM est le meilleur régime à 3 drogues pour le traitement des tuberculoses pulmonaires chroniques ou des rechutes à bacilles résistants à l'INH et à la SMY.

Maigaware (58 bis) obtient des résultats légèrement supérieurs avec cette triple association qu'avec le schéma EMP-AMP seuls puisque dans le premier groupe de 46 malades, 97,8 % ont été négativés et 89,5 % dans le second groupe de 19 malades.

Orlowski (68) utilisant la même triple association conclut que ces résultats justifient la renonciation à l'INH et à la SMY dans le traitement des tuberculoses pulmonaires invétérées.

b - Constatations personnelles

Notre très ancienne expérience de façon éclatante l'efficacité de l'association EMB-AMP-CM dans le traitement des tuberculoses pulmonaires invétérées, puisque nous enregistrons 31 négativations bactériologiques durables chez 32 malades (96,8 %). Ces succès ont été obtenus dans des cas où les antibiotiques conventionnels, notamment la SMY et l'INH avaient été très largement utilisés et néanmoins avaient échoué, bien que souvent ce traitement antérieur ait été conduit selon les règles unanimement admises. Nous constatons également que les 10 cas de tuberculose pulmonaire invétérée, où l'EMB avait été prescrit durant 2 à 12 mois et n'avait pas permis la négativation bactériologique, ont été tous négativés rapidement par l'adjonction de l'AMP et de la CM. Le seul échec bactériologique a été observé chez un malade présentant une résistance primaire à l'AMP dès l'institution du triple traitement. La CM et l'EMB n'ont pas pu se substituer utilement à l'AMP et le malade est mort en 1955 d'une résistance secondaire à ces deux antibiotiques.

5/ Place des différentes associations thérapeutiques dans le traitement des tuberculoses pulmonaires invétérées

Les tuberculoses pulmonaires invétérées constituaient un problème redoutable pour les cliniciens avant de disposer des 3 nouveaux antibiotiques : EMB, CM et AMP. Leur traitement par les différentes associations d'antibiotiques traditionnels réussissait à en négativer environ 35 % des cas.

L'introduction de l'EMB dans le traitement de ces formes a été un premier et très important progrès. Même en monothérapie, le pourcentage des négativations est élevé : 44 % pour Bobrowitz (3) et 42,5 % pour Donomae (22); mais les rechutes bactériologiques sont fréquentes. Les régimes en polythérapie sont nettement supérieurs puisqu'ils négativent pour Donomae (22) : 77,8 % ; pour Delaude (18) : 88 % et pour Tacquet (88) : 78,5 %.

L'association de la CM à l'EMB donne également de très bons résultats : 75 % pour Donomae (23). Les études comparatives de Doster (24), d'Organick (67) et de l'Institut de Santé Publique des Etats-Unis (99), immédiatement antérieures à l'introduction de l'AMP, donnent la préférence à l'association CM-EMB dans le traitement des tuberculoses pulmonaires invétérées.

Un progrès nouveau et décisif a été accompli grâce aux régimes thérapeutiques avec l'AMP. Gyselen (42), comparant plusieurs associations, remarque que les résultats obtenus lorsque l'AMP fait partie du schéma thérapeutique sont très supérieurs. L'association EMB-AMP fournit un pourcentage particulièrement élevé de négativation, 13/16 dans la série de Lamy (54-55), 24/25 dans celle de Parrot (70).

La CM n'a été qu'exceptionnellement ajoutée au régime EMB-AMP. Virchow (93) négative au sixième mois 86,2 % de ses malades. Comme ce dernier, Hellström (44), Majaware (58bis) et Oriowski (68) concluent que cette triple association donne les meilleurs résultats thérapeutiques dans le traitement des tuberculoses pulmonaires invétérées.

rées. Notre travail confirme de façon éclatante les résultats des précédents auteurs puisque nous observons 96,8 % de négativation bactériologique.

Il est légitime de traiter les tuberculoses pulmonaires invétérées par un régime thérapeutique à 3 drogues jusqu'à ce que l'on ait reçu le résultat des sensibilités "in vitro". Les résistances des bacilles étant très souvent retrouvées pour une ou plusieurs médications antibacillaires, l'emploi de l'AMP et de l'EMB s'impose. La troisième drogue est nécessairement un médicament de relais. Parmi ceux-ci, la CM occupe une excellente place en raison de son efficacité et de sa tolérance.

CHAPITRE 4

TOLERANCE

I - CONSTATATIONS PERSONNELLES

=====

L'utilisation à large échelle de l'EMB chez l'homme depuis 1961, a confirmé l'impression de sécurité qui se dégageait de l'expérimentation chez l'animal. Notre étude porte sur son utilisation chez 141 malades

- le décès de l'un de nos malades ne peut être imputé à l'EMB, directement ou non.
- On peut classer les effets secondaires en deux groupes en fonction de leur fréquence et de leur gravité :
 - . les accidents divers
 - . et les accidents oculaires.

On envisagera ensuite la tolérance biologique.

A) Les ACCIDENTS DIVERS

Seulement 2 malades se sont plaints lors de la prise du médicament (1,4 %) :

... L'un a présenté des troubles digestifs alors que la dose d'EMB

était à 22 mg/kg/j. Ces troubles n'ont pas fait interrompre le traitement et ont régressé spontanément.

... L'autre malade, une psychopathe, souffrait de nausées épisodiques, sans vomissements, accompagnées de lipothymies et de prurit, à la dose de 15 mg/kg/j.. Cette malade a interrompu d'elle-même tout traitement au 8ème mois.

B) Les ACCIDENTS OCULAIRES

Bien que ces accidents soient rares, leur gravité exige une surveillance rigoureuse des malades traités par l'EMB. De façon à pouvoir bénéficier d'une expérience aussi large que possible, nous avons analysé les 203 observations recueillies à la Clinique Ophtalmologique du C.H.U. d'ANGERS⁽¹⁾. 180 de ces 203 malades ont été suivis régulièrement au cours de leur traitement. 2 malades (1,1 %) ont présenté des accidents oculaires.

- 1/ Surveillance ophtalmologique

Nos malades ont été examinés avant la mise en route du traitement. Ils ont ensuite été suivis régulièrement tous les mois. Le protocole de surveillance est le suivant :

- Mesure de l'acuité visuelle
- examen du fond d'oeil
- étude du champ visuel
- étude de la vision des couleurs
- électroretinogramme dans quelques cas.

- 2/ Lésions oculaires observées pendant le traitement :

... Dans un cas, l'EMB n'a pas été employé, car l'examen effectué a été la révélation d'une lésion d'une névrite optique rétro-bulbaire d'origine vasculaire et étrangère.

3 malades présentent une dyschromatopsie isolée avant le traitement. Celle-ci ne s'est pas aggravée et les malades n'ont pas présenté d'autres troubles durant leur traitement.

(1) Nous tenons à remercier ici les médecins de la Clinique Ophtalmologique d'ANGERS et particulièrement Monsieur le Professeur HERMANN et Madame le Docteur BIGORNE, de nous avoir communiqué leurs observations.

. Une rétinite diabétique ainsi qu'une cataracte ont évolué pour leur propre compte, sans apparition de troubles adjacents pendant le traitement.

-3/ Aspects habituels des lésions :

La toxicité oculaire se manifeste par une névrite optique rétro-bulbair. Celle-ci est en général bilatérale et revêt deux types :

- la névrite axiale, la plus fréquente, comporte :
 - . une baisse de l'acuité visuelle,
 - . un scotome central,
 - . une dyschromatopsie sur la vision du vert et du rouge.
- la névrite péri-axiale où :
 - . la baisse de l'acuité visuelle est plus discrète,
 - . la discrimination des couleurs conservée,
 - . mais le champ visuel est amputé de ses portions périphériques.
- Dans les deux types, le fond d'oeil et les réflexes pupillaires restent normaux.

- 4. Aspects des troubles oculaires chez nos deux malades.

Nous détaillerons ici nos deux cas :

.....
1ère observation :
.....

MO.... Henri : 70 ans.

Le traitement de sa tuberculose pulmonaire invétérée évoluant depuis 13 ans a toujours été suivi irrégulièrement. Le régime EMB - AMP - CM est prescrit.

... - Fonction rénale
.....

Au 2ème mois la CM est interrompue du fait de la survenue d'une insuffisance rénale :

- . Urémie : 1,70 g/l
- . Cléarence à la créatinine : 11 ml/mn

Cette urémie diminue progressivement : au 1er mois d'arrêt du traitement, elle est à 0,70 g/l. ; au 2ème mois à 0,45 g/l ; depuis, elle oscille autour de 0,40 g/l.

La cléarence à la créatinine s'améliore et se situe entre 40 et 50 ml/mn.

2° Fonction oculaire

- Avant le traitement par EMB, il présentait :

- . acuité visuelle : OD 6/10^e faible avec correction
OG 9/10^e
- . vision des couleurs normale

- Au 4ème mois de traitement :

- . acuité visuelle inchangée,
- . vision des couleurs au test d'Ishihara normale,
- . champ visuel périphérique et central normal,
- . F.O. O et G : papille normalement colorée , pas d'anomalie vasculaire.

- Au 5ème mois de traitement :

- . acuité visuelle inchangée,
- . vision des couleurs normale,
- . F.O. O et G normaux
- . Discrete cécité O.D.G.

- Au 7ème mois de traitement :

- . importante baisse subjective de l'acuité visuelle.

À l'examen :

- acuité visuelle : OD 10^e et correction
OG 20^e inaméliorable
- . vision de près : lit Parinaud 6
- . vision des couleurs au test d'Ishihara : achromatopsie
- . existence d'un scotome central aux cartons de Hertz
- . champ visuel périphérique normal
- . à la lampe à fente : opacescence bilatérale du cristallin
- . à l'EFR : ...
- OG 30^e de ... EMB.

- Au 11ème mois, 4 mois après l'arrêt du traitement :
 - . acuité visuelle : OD 3/10ème faible
OG 7/10ème
 - . vision des couleurs explorée au Farnworth : deutéranopie
(axe rouge/vert)
 - . persistance d'un scotome central à l'oeil droit. L'oeil gauche est normal.
 - . Fonds d'yeux G. et D. normaux.
- 1 mois plus tard :
 - . Etat absolument identique.

AU TOTAL : Apparition d'une névrite optique rétro-bulbaire au 7ème mois de traitement par EMB à une posologie de 20mg/kg/j. Ces troubles sont apparus 5 mois après la survenue d'une insuffisance rénale au 2ème mois d'un traitement par CM.

.....

2ème observation : FO... Blanche : 60 ans.

.....

L'observation de cette 2ème malade est comparable. La tuberculose pulmonaire invétérée évolue depuis 10 ans et est soumise à la même triple association thérapeutique.

1° - Fonction rénale

.....

Au 2ème mois, la CM est interrompue du fait de la survenue d'une néphropathie.

- . Urémie : 0,50 g/l
- . Cléarence à la créatinine. : 15 ml/mn

Cette urémie diminue progressivement : au 1er mois : 0,45 g/l ; au 2ème mois : 0,30 g/l, depuis lors elle reste stationnaire aux alentours de 0,25 g/l à 0,30 g/l.

La cléarence à la créatinine s'est également améliorée mais reste néanmoins à des taux très bas : de 25 à 35 ml/m.,.

2° - Fonction oculaire

- Avant le traitement par EMB :

- . acuité visuelle : OD 10/10ème
OG 10/10ème
- . vision des couleurs normale au test d'Ishihara.
- . F.O. D et G. : angiosclérose modérée
- . papille normale

- Aux 2ème, 5ème, 7ème mois :

- . examen identique.

- Au 8ème mois :

- . Baisse subjective de l'acuité visuelle

A l'examen :

- . acuité visuelle : OD 5/10ème avec correction
OG 9/10ème
- . scotome central bilatéral aux cartons de Haïtz.
- . champ visuel périphérique normal
- . vision des couleurs explorée au Farnworth : anormale des deux côtés :
 - à gauche : dyschromotopsie à type de deutéranopie
 - à droite : achromatopsie.
- . F.O. D et G. normaux.

On décide l'arrêt de l'EMB

Nous n'avons pas encore assez de recul pour juger l'évolution après l'arrêt du traitement.

AU TOTAL : Apparition d'une névrite optique rétro-bulbaire au 8ème mois de traitement par EMB à une posologie de 16mg/kg/j. Ces troubles sont apparus 6 mois après la survenue d'une insuffisance rénale au 2ème mois de traitement par CM.

- 5/ De l'observation de ces deux cas d'accidents oculaires par l'EMB, nous pouvons tirer quelques conclusions :

- La fréquence relative de l'apparition de ces accidents : 1,1% dans notre étude.
- La fréquence de la névrite optique rétro-bulbaire qui est toujours bilatérale et du type axial dans nos deux cas.
- L'importance non pas tant de la posologie prescrite que de la concentration sérique de l'EMB. Celle-ci n'a pas été évaluée dans nos deux cas, mais peut être présumée élevée du fait de l'insuffisance rénale précédant.

C) La TOLERANCE BIOLOGIQUE

Les examens complémentaires pratiqués n'ont pas révélé d'anomalies importantes pouvant être liées à l'administration de l'EMB.

Néanmoins, une leucopénie est notée 19 fois (13,4%). Elle reste modérée, comprise entre 2.400 et 4.500 G.B./ mm³. Son apparition est précoce, entre le 1er et le 2ème mois dans la majorité des cas, plus tardive aux 5ème et 6ème mois chez 3 malades. Elle a été transitoire, revenant à la normale rapidement, sauf dans 1 cas où elle a duré pendant tout le traitement, mais a régressé après l'arrêt de l'EMB. Cette leucopénie a été observée quelles que soient les associations médicamenteuses. Elle est particulièrement fréquente lors du régime EMB-AMP-CM : 7 fois. L'EMB est le médicament pris uniformément par les 19 malades. L'apparition de cette leucopénie n'a pas de relation avec la dose instituée puisque celle-ci varie entre 16 et 25 mg/kg/J.

Le mécanisme de cette leucopénie n'a pas été élucidé. S'agit-il d'un phénomène lié à la prise de l'EMB ou bien cette leucopénie est-elle expliquée par le simple fait de l'amélioration de la tuberculose ? Le problème reste posé.

II - COMMENTAIRES et DONNEES de la LITTERATURE

La tolérance de l'EMB s'est révélée bonne dans la grande majorité des cas.

Chez aucun malade mort en cours de traitement, le décès n'a pu être imputé au médicament.

On envisagera successivement les accidents divers, les accidents oculaires, la tolérance biologique et l'effet tératogène et abortif de l'EMB.

A) Les accidents divers

Ceux-ci sont de tous ordres.

Sur un ensemble de 1438 malades recevant l'EMB associé à d'autres tuberculostatiques, Darken et Mattson (16) ont établi le tableau suivant :

	Reprise de Trait ^t	Trait ^t initial		Reprise de Trait ^t	Trait ^t initial
Nombre de cas	832	606	Nombre de cas	832	606
Nausées	53	7	Psychoses	8	-
Anorexies	44	5	Arthralgies	7	-
Céphalées	28	7	Nervosismes	6	-
Vomissements	20	2	Convulsions	4	-
Dermatites	18	5	Fièvres	4	5
Névrites périphériques	18	3	Somnolences	4	-
Douleurs abdominales ..	15	-	Dépressions	3	-
Troubles digestifs	15	-	Jambes lourdes	3	-
Vertiges	13	-	Proctite	3	3
Diarrhées	12	-	Insomnies	2	-
Troubles auditifs	11	-	Autres	2	-
Malaises	8	-			

.1) Les TROUBLES DIGESTIFS

Ce sont les moins rares des incidents en cours d'administration de l'EMB. Ils se manifestent par des nausées, des vomissements, de l'anorexie ou de la diarrhée. Ces troubles sont transitoires et modérés, et leurs rapports avec l'EMB ne sont pas toujours établis de façon certaine. Cependant il est parfois nécessaire d'interrompre le traitement.

.2) Les TROUBLES NEUROLOGIQUES

Il peut s'agir de céphalées ou de vertiges mal définis. L'apparition de paresthésies liées à une polynévrite est rare et surtout signalée par Donomae (22). Elles sont bénignes et disparaissent avec une vitaminothérapie appropriée.

.3) Les TROUBLES CUTANES

Ils se manifestent par des rash cutanés de nature allergique ; une éosinophilie concomittante a été observée.

.4) Il semble très difficile de classer des troubles à type de NERVOSISME, d'ASTHENIE qui sont attribués par certains malades à l'EMB

AU TOTAL : Les accidents provoqués par l'EMB sont rares et peu graves. La fréquence de leur apparition est diversement appréciée par les différents auteurs. Nous ne signalons dans notre série que 1,1 % d'incidents. Donomae (22) constate 11,8 % de troubles divers chez 187 malades traités par l'EMB. Quoiqu'il en soit la fréquence est peu importante : le même auteur constate 18,5 % de troubles chez un groupe témoin de malades traités par des antituberculeux autres que l'EMB.

B) Les accidents oculaires

La décoloration du "Tapetum lucidum" au cours de l'expérimentation chez le chien a retenu l'attention des auteurs. Ce trouble survient à des doses quotidiennes 3 fois supérieures aux doses appliquées en thérapeutique humaine.

Les accidents oculaires restent le risque principal du traitement des tuberculoses pulmonaires par l'EMB, aussi cet appareil doit-il être l'objet d'une surveillance particulièrement rigoureuse.

.. 1/ Influence de la forme chimique de l'EMB.

De sévères atteintes ont été signalées par Carr (11) chez des malades traités par un mélange racémique d'EMB. Il décrit 8 névrites optiques sur 18 patients traités, mis à la dose de 60 à 100 mg/kg/j.

La faible toxicité du composé dextrogyre a été affirmée en 1963, 1964 et 1966 par Bobrowitz (3), Corpe (15), Place & Thomas (7) et Pyle (79-80). Ces auteurs apportent la preuve que les accidents oculaires sont beaucoup plus rares chez les malades traités par la forme dextrogyre que chez ceux qui reçoivent le mélange racémique. Or l'activité antituberculeuse est supportée par le composé dextrogyre.

.. 2/ Influence de la posologie

La posologie semble être un facteur essentiel dans l'apparition des troubles oculaires.

Les travaux de Leibold (56) sont particulièrement démonstratifs. Un premier groupe de 59 malades fut traité par une dose quotidienne de 43 mg/kg. et un 2ème groupe de 59 malades fut traité par une dose inférieure à 30 mg/kg/j. Les accidents oculaires surviennent chez 11 malades de la 1ère série (7 névrites axiales et 4 névrites péri-axiales) et chez 2 malades de la 2ème.

Bobrowitz (3) constate 4 cas de toxicité oculaire sur 253 malades alors que ceux-ci étaient soumis à de fortes doses d'EMB. Après avoir réduit les doses au 3ème mois, il n'y a plus eu d'accidents oculaires.

Donomae (22) , Pyle (79), après des accidents initiaux avec de fortes doses d'EMB, n'observent plus de toxicité à une posologie égale ou inférieure à 25 mg/kg/j.

Tacquet (89) note seulement 2 accidents oculaires sur 163 malades soumis à des doses de 25 mg/kg/j., puis de 15 mg/kg/j.

Tous ces travaux ont été résumés par Pochart (77) et montrent une variation de la fréquence de la toxicité oculaire en fonction de la posologie, d'après 1.435 observations.

Posologie journalière	Nombre de sujets	Troubles oculaires	
		Nombre de cas	Pourcentage
35 mg/kg	72	16	22,20 %
25 mg/kg	694	26	3,74 %
25 mg/kg puis : 15 mg/kg	370	3	0,81 %
12,5 à 25 mg/kg	190	-	-
6 à 12 mg/kg	209	-	-

.. 3/ Influence de la concentration sérique

L'apparition de troubles oculaires est liée plus à la concentration sérique qu'à la posologie.

Le seul accident oculaire signalé par Pyle (79) pour une dose de 25 mg/kg/j. est survenu chez un insuffisant rénal chronique dont la concentration sérique était probablement élevée.

Donomae (22) situe le taux de sécurité absolue à 4 γ par millilitre lors du pic maximum.

.. 4/ Influence des troubles oculaires préexistants

L'existence des troubles oculaires préexistants n'augmente ni la fréquence, ni la sévérité des accidents oculaires, à condition qu'ils ne soient pas très évolués.

Sole et Molina (87) ont conservé dans leur étude des malades porteurs de lésions minimales : 8 dégénérescences maculaires séniles peu évoluées ; 2 signes d'artériopathie hypertensive stade II, 11 scotomes centraux égaux ou inférieurs à 4/1000, 6 déficits de la fonction chromatique, 6 altérations de la fonction photopique à l'E.R.G.. Ces auteurs n'ont constaté aucune altération oculaire due à l'EMB chez ces 28 malades surveillés.

.. 5/ Mode évolutif

- La date d'apparition des accidents oculaires se situe en moyenne vers les 2^e et 3^e mois, avec des cas très précoces après quelques jours et des survenues très tardives vers le 8^e mois.
- Les accidents oculaires se manifestent par une névrite optique rétro-bulbaire. Celle-ci est toujours bilatérale. La névrite optique axiale est plus fréquemment observée que la névrite péri-axiale.
- Le pronostic est toujours favorable, la réversibilité constante et il suffit d'interrompre le traitement pour voir disparaître en quelques semaines ou mois les signes oculaires.

.. 6/ Comparaison avec nos résultats

Nos résultats concordent avec les données de la littérature.

Nos deux cas sont des névrites optiques rétro-bulbaires de type axial. C'est la forme la plus fréquemment rencontrée.

- ... L'apparition des accidents est liée plus à la concentration sérique élevée chez nos deux malades qui présentent une insuffisance rénale.
- ... La date de survenue tardive des accidents chez nos deux malades est expliquée par l'apparition en cours de traitement d'une insuffisance rénale liée à l'emploi de la CM. Ces accidents oculaires sont survenus chez l'un 5 mois après l'installation de celle-ci, et chez l'autre 6 mois plus tard.
- ... Nous n'avons pas encore assez de recul pour juger de l'évolution après l'arrêt du traitement. Chez l'un de nos malades, les troubles ont régressé 4 mois après l'arrêt de l'EMB.
- ... Enfin, l'existence de troubles oculaires préexistants n'a pas influencé l'apparition des accidents oculaires.

C) La tolérance biologique

- . Les examens complémentaires les plus souvent pratiqués sont :
 - Urée sanguine, ionogramme, uricémie.
 - Protidémie, cholestérolémie, fibrinogène sanguin.
 - Numération globulaire, formule sanguine, vitesse de sédimentation.
 - Tests hépatiques et bilan. (voir dosage des transaminases et des phosphatases).
 - Bilan urinaire : volume - densité - glycosurie - protéinurie - clairance à l'urée - culot urinaire.
- . La constatation d'une leucopénie légère et modérée a été relevée par Germain (36) dans 4 à 10 % des cas et par Simoni (86). Ces auteurs ne trouvent pas d'explication à ce fait. Nous relevons quant à nous 13,4 % de leucopénie transitoire.
- . On ne trouve aucune autre anomalie biologique liée à l'EMB.

D) EMB et grossesse

Un certain nombre d'auteurs ont étudié le traitement de la tuberculose pulmonaire par l'EMB. L'association est actuelle-

lement rapporté dans la littérature par Place (75), Bobrowitz (3), Jonston (45) et Wilson (95).

Aucune de ces observations n'a montré un effet tératogène ni abortif. Les suites de couches se sont déroulées normalement. Le développement de l'enfant est normal.

III - CONCLUSION

L' EMB est un médicament anti-bacillaire remarquablement bien supporté. Le seul inconvénient réside dans les risques d'accidents oculaires, transitoires et réversibles à l'arrêt du traitement, contraignant le malade à subir une surveillance ophtalmologique rigoureuse.

CHAPITRE 5

CONCLUSION

Au cours de la dernière décennie, le traitement de la tuberculose pulmonaire s'est enrichi de trois nouvelles drogues antibacillaires :

*l' Ethambutol - la Rifampicine -
et la Capréomycine.*

Sur 180 malades traités à la clinique de pneumo-phtisiologie du CHU d'ANGERS par un schéma comportant l'*Ethambutol*, nous avons retenu pour ce travail 141 observations.

La posologie de l'*Ethambutol* n'a pas été uniforme, variant de 16 à 25 mg/kg/j. Nous avons appliqué un régime personnalisé pour chaque malade en tenant compte des antécédents, de l'atteinte clinique et radiologique, de la bactériologie, des tests de sensibilité "in vitro" et du résultat des cures antérieures.

52 cas de tuberculose pulmonaire de première atteinte ont été soumis à un régime thérapeutique comprenant l'*Ethambutol*, d'emblée ou en relais. L'amélioration clinique est cons-

tante. Les progrès radiologiques sont importants, puisque nous relevons 66 % de bons et très bons résultats. 24 sur 26 malades à bactériologie positive sont négativés en culture.

Au cours du traitement de ces tuberculoses pulmonaires de première atteinte, l'*Ethambutol* constitue un progrès certain. Lorsqu'il est employé dans un régime thérapeutique comprenant, outre l'*Ethambutol*, 1 ou 2 des antibiotiques usuels (INH, SMY, ETA), on obtient d'aussi bons résultats que par les traitements traditionnels. En outre, il a l'avantage d'être beaucoup mieux toléré que certaines de ces drogues. Toutefois son efficacité propre est certainement inférieure à celle de la Rifampicine, de sorte qu'au même titre que la Streptomycine, il ne fait plus figure que de médicament d'appoint, destiné à prévenir l'apparition d'une résistance à l'Isionazide ou à la Rifampicine ou à suppléer l'une de ces drogues en cas de résistance ou d'intolérance.

12 cas de rechute de tuberculose pulmonaire ont été traités par un régime comportant l'*Ethambutol* et d'autres antibiotiques. Les signes cliniques ont disparu chez la plupart de ces malades. L'amélioration radiologique est excellente, puisque nous relevons 66 % de bons et très bons résultats. La stérilisation des cultures est observée chez les 11 malades bacillifères. L'association EMB-AMP est particulièrement utile dans le traitement de ces rechutes.

77 cas de tuberculose pulmonaire invétérée ont été traités par un régime thérapeutique comprenant l'*Ethambutol* selon deux schémas principaux, avant et après la Rifampicine.

Le premier essai clinique a porté sur 28 malades. Il a associé l'*Ethambutol* et plusieurs antibiotiques traditionnels, le choix de ceux-ci étant guidé par les critères amnanestiques et biologiques habituels. Avec ce premier schéma thérapeutique, nous avons enregistré d'excellents résultats cliniques, radiologiques et bactériologiques, puisque la négativation a été obtenue dans plus de la moitié des cas (57%). L'adjonction de l'*Ethambutol* a donc cons-

titué , dès 1967, un immense progrès, puisqu'il permettait de guérir quelques malades incurables, néanmoins les échecs restaient nombreux et les rechutes assez fréquentes.

Au cours d'essais cliniques ultérieurs, nous avons pu associer l'*Ethambutol*, la Rifampicine et la Capréomycine. Un premier groupe de malades (14 cas) a reçu EMB-AMP, parfois associés aux antibiotiques usuels. Un second groupe de malades (35 cas) a reçu la triple association. Les résultats cliniques et radiologiques ont été très satisfaisants. Les résultats bactériologiques confirment pleinement la supériorité des régimes avec la Rifampicine, puisque nous observons 5 négativations sur 6 dans le groupe traité par l'association EMB-AMP et 31 sur 32 dans le groupe EMB-AMP-CM. Il semble bien que cette triple association constitue le régime thérapeutique de base le plus utile que l'on puisse appliquer actuellement aux tuberculoses pulmonaires invétérées. Bien entendu, ce schéma doit être modifié et adapté à chaque cas particulier en fonction des antécédents et surtout de la tolérance vis-à-vis de chacun de ces médicaments.

Si la tolérance de la Rifampicine et de la Capréomycine pose souvent des problèmes aux thérapeutes, il n'en est pas de même pour l'*Ethambutol* qui n'a occasionné dans notre série qu'une proportion exceptionnellement faible d'incidents et d'accidents. Deux malades sur 141 (1,4 %) se sont plaints de troubles divers, peut-être sans rapport avec l'*Ethambutol*. Seule la tolérance oculaire mérite de retenir l'attention. Nous nous sommes particulièrement attachés à ce problème en collaboration avec le Service de Clinique Ophtalmologique du CHU d'ANGERS. 180 malades ont été surveillés pendant leur traitement. 2 (1,1 %) ont présenté des troubles oculaires à type de névrite optique rétro-bulbaire. Ces deux malades recevaient l'*Ethambutol* à la posologie habituelle, mais ils étaient atteints d'une légère insuffisance rénale. Dans le premier cas, les troubles ont régressé dans des proportions très importantes après une surveillance de quatre mois. L'autre cas est récent.

Nos études cliniques confirment donc pleinement les données de la littérature. L'*Ethambutol* est un médicament antituberculeux doué d'une grande activité et qui est appelé à occuper une place très importante dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Bien que son efficacité soit inférieure à celle de l'Isoniazide et de la Rifampicine, il se situe parmi les antituberculeux majeurs. Son excellente tolérance, sous réserve d'une surveillance ophtalmologique, permet de le faire entrer dans presque tous les schémas thérapeutiques de la tuberculose pulmonaire. Toutefois son intérêt est particulièrement grand en association avec la Rifampicine dans les rechutes et les tuberculoses pulmonaires invétérées.

CHAPITRE 6

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALBAREDE J.L. : Le traitement de la tuberculose pulmonaire par l'Ethambutol (à propos de 70 observations).
... Thèse Méd. Toulouse : 1967, 122
- 2 - BERNARD Etienne, ABADI O. et PRETET S. : Résultats du traitement de routine des tuberculoses pulmonaires traitées pour la première fois.
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1969, 33, 7, p. 967.
- 3 - BOBROWITZ I.D. : Ethambutol in the retreatment of pulmonary tuberculosis.
... Ann. N.Y. Acad. Sci. : 1966, 135, p. 786
- 4 - BOBROWITZ I.D. : Comparaison of Ethambutol-INH versus INH-PAS in original treatment of pulmonary tuberculosis.
... Ann. N.Y. Acad. Sci. : 1966, 135, p. 921
- 5 - BROUET G. : Intérêt thérapeutique du Thioamide de l'acide alpha-éthylisonicotinique dans la tuberculose pulmonaire.
... Bull. Acad. Nat. Méd. : 1958, 142, p. 936
- 6 - BROUET G. : L'Alpha-éthyl-thioisonicotinique. Résultats cliniques. XV^e Conférence Internationale de la tuberculose, Istambul, 11 septembre 1959.
... Bull. Un. Int. Tuberc. : 1959, 29, p. 577

- 7 - BROUET G., MODAI J, et VERGEZ P. : Essais cliniques de la Rifampicine en monothérapie.
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1969, 33, 1, p. 27

- 8 - BROUET G. : Action thérapeutique des nouveaux antibiotiques, Critères d'activité.
XVIè Congrès National de la tuberculose et des maladies respiratoires, Bordeaux, 1970, p. 163.

- 9 - BUYSKE P.A., STERLING W. and PEETS E.A. : Pharmacological and Biochemical studies of Ethambutol in laboratory animals.
... Ann. N.Y. Acad. Sci. : 1966, 135, p. 711.

- 10 - CAPIELLO V.P. and LAYTON W.M. : A one year study of the toxicity of Ethambutol in dogs. Results of gross and histopathological examinations.
... Toxic. Appl. Pharmacol. : 1965, 7, p. 844.

- 11 - CARR R.E. and HENKIND P. : Ocular manifestations of Ethambutol. Toxic amblyopia after administration of an experimental anti-tuberculous drug.
... Arch. Ophtalm. : 1962, 67, p. 566

- 12 - CASTRO P. : Contribution à l'étude de l'activité antituberculeuse de l'Ethambutol.
... Thèse Méd. Nancy : 1969, 39

- 13 - CICERO R., BOJALIL L.F., ARGUELLES M. et CELIO SALAZAR A. : El tratamiento de la tuberculosis pulmonar con Ethambutol.
... Neumologia y cirugía de thorax : 1966, 27, p. 367

- 14 - CONSTANS P., MORIN Y., SAINT-PAUL M., BONNAUD G., COURY C. et BARIETY M. : L'association Rifampicine-Isoniazide. Résultats bactériologiques et radiocliniques du traitement de 56 tuberculoses pulmonaires récentes.
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1969, 33 bis, p. 147

- 14 bis - CONSTANS P., MORIN Y., SAINT-PAUL M., BONNAUD G., COURY C. et BARIETY M. : 56 tuberculoses pulmonaires récentes traitées par l'association Rifampicine-Isoniazide selon une expérimentation codifiée.
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1969, 33, 2, P. 145

- 15 - CORPE R.F. and BLALOCK F.A. : Multidrug therapy including Ethambutol in retreatment of pulmonary tuberculosis.
... Ann. N.Y. Acad. Sci. : 1966, 135, p. 823
- 16 - DARKEN M.A., and MATTSON D.H. : Myambutol-Ethambutol clinical,
... Medical Research Section, Summary n° 3. Lederle Laboratories : 1966
- 17 - DELAUDE A., JORDA M.F. et MOREAU G. : Action de l'Ethambutol sur la tuberculose expérimentale du cobaye
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1962, 26, 3, p. 519
- 18 - DELAUDE A., ALBAREDE J.L., GIRARD M., DIRAT J., et Mme PUEL J. : L'Ethambutol dans le traitement de la tuberculose, Expérience de 70 cas.
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1967, 31, 2, p. 1031
- 19 - DELAUDE A., MONNIER J., ALBAREDE J.L., BOURSE R. et Mme PUEL J. : La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, Premiers résultats.
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1969, 33 bis, p. 155
- 20 - DIERMEIER H.F., KAISER J.A. and YUDA N. : Safety evaluation of Ethambutol.
... Ann. N.Y. Acad. Sci. : 1966, 135, p. 732
- 21 - DONOMAE I. : Capreomycin in the treatment of pulmonary tuberculosis.
... Ann. N.Y. Acad. Sci. : 1966, 135, p. 823
- 22 - DONOMAE I. and YAMAMOTO K. : Clinical evaluation of Ethambutol in pulmonary tuberculosis.
... Ann. N.Y. Acad. Sci. : 1966, 135, p. 844
- 23 - DONOMAE I. : The combined use of Capreomycin and Ethambutol in retreatment of pulmonary tuberculosis.
... Amer. Rev. Resp. Dis. : 1968, 98, 3, p. 699.
- 24 - DOSTER B. and NEWMAN R. : Ethambutol in retreatment of pulmonary tuberculosis.
... Amer. Rev. Resp. Dis. : 1968, 98, 5, p. 825

- 25 - FAVEZ F., WILLA C. : Premier bilan provisoire du traitement des rechutes de la tuberculose pulmonaire active par la Rifampicine, l'Ethambutol et la Thiocarlide associés.
... Acta Tuberc. et Pneumol. Belgica : 1969, 3-4, p. 496
- 26 - FEREBEE S.H., DOSTER B.E. and MURRAY F.J. : Ethambutol : a substitute for para-aminosalicylic acid in régimens of pulmonary tuberculosis.
... Ann. N.Y. Acad. Sci. : 1966, 135, p. 970
- 27 - FORBES M., KUCK N.A. and PEETS E.A. : Mode of action of Ethambutol
J. Bact. : 1962, 84, p. 1099
- 28 - FORBES M., KUCK N.A., and PEETS E.A. : Effect of Ethambutol on nucleic acid metabolism in mycobactérium smegmatis and its reversal by polyamines and divalent cations.
... J. Bact. : 1965, 89, p. 1299
- 29 - FORBES M., PEETS E.A. and KUCK N.A. : Studies on the mode of action of Ethambutol.
... Progr. Int. Congr. Chemother. : 1965, 3, p. 174
- 30 - FREDUR P., FESSIER R., MONMAYOU H., CHOMY P., DILLIER H., BERNADOU M. et PUISSANT M. : Traitement de la tuberculose pulmonaire par l'Ethambutol
Bordeaux Médical : 1969, 3, p. 474
- 31 - FREDUR P., NACEF T., FOURCAUD R., BELHASSIME T. et Mme KISSEL : le Prothionamide et l'Ethambutol dans le traitement triple de la tuberculose pulmonaire.
... Thérapie : 1970 XXV, p. 593
- 32 - GALE G.R. and MAC LAIN H.H. : Effect of Ethambutol on cytology of mycobactérium smegmatis
J. Bact. : 1963, 86, p. 749
- 33 - GARCIA, MASSONA J.S., CRUZ : Ethambutol (Myambutol) in the retreatment of tuberculosis.
... Bol. Asoc. Med. P. Rico : 1967, 59, 5
- 34 - GERNEZ-RIEUX C., TACQUET A., FOURNIER P. et MACQUERIEV. : Notre expérience du ¹³¹I Th (Irecator) dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
... Méd. Mod. : 1960, 2, p. 53

- 35 - GERNEZ-RIEUX C., TACQUET A., DEWULDER B. et DEBRUYNE J. : Les mycobactérioses humaines.
XVIè Congrès National de la tuberculose et des maladies respiratoires.
... Bordeaux 1970, p.1
- 36 - GERMAIN J., BARRAU L., et MERKLEN P. : Contribution à l'étude de l'Ethambutol en station sanatoriale
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1968, 32, 1, p. 106
- 37 - GOMEZ-PIEMIENTO J.L., SHIBAYAMA H., PEREZ FERNANDEZ L.F., PEREZ HERRERA R. and GARCIA ORANDAY O. : Retreatment of pulmonary tuberculosis with Ethambutol
... Ann. N.Y. Acad. Sci. : 1966, 135, p. 882
- 38 - GRASSI C. : Traitement de la tuberculose pulmonaire chronique par l'Ethambutol et le Prothionamide associés à la Rifampicine et la Capréomycine
... Acta Tuberc. et Pneumol. Belgica : 1969, 60, p. 450
- 39 - GRUMBACH F. : Activité antituberculeuse chez la souris de l'Ethambutol [dextro 2,2' (éthylène-diimino) di-1-Butanol] en association avec l'Isoniazide ou l'Ethionamide
... cf. Manuscrit
- 40 - GYSELEN A. : Ethambutol in the treatment of extensive pulmonary tuberculosis resistant to several tuberculostatic agents. Myambutol
... Selected reports medical research. Cyanamid International:196
- 41 - GYSELEN A. : L'Ethambutol, tuberculostatique d'avenir ?
... Acta tuberc. et Pneumol. Belgica : 1967, 58, p. 111
- 42 - GYSELEN A., VERBIST L., ROSEMANS J., LACQUEY L.M. and VENDENBERGHE J. : Rifampicin and Ethambutol in the retreatment of advanced pulmonary tuberculosis.
... Amer. Rev. Resp. Dis. : 1968, 98, p. 933
- 43 - GYSELEN A., PRIGNOT J., DE BRADANDERE R., VERBIST L. et SIMON-POUTHIER
La Rifampicine dans les reprises de traitement des cas de tuberculose pulmonaire à bacilles polymésistants.
Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1969, 33 bis, p. 223
- 44 - HELLSTROM P.E. och UK REPO : Ethambutol, Kapreomycin och Rifampicin vid lung tuberculos.
... Nord. Méd. : 1968, 80, 51, p. 1723

- 45 - JONSTON R.F., HARRIS H.W., KNIGHT R.A., DUFOUR A. and WALLER J.B. :
Multiple retreatment drug regimens for pulmonary tuberculosis
... Ann. N.Y. Acad. Sci. : 1966, 135, p. 831
- 46 - JULLIEN W. : L'Ethambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1966, 30, p. 303
- 47 - KAISER J.A. : Toxicology of Ethambutol : long term studies in dogs
... Pharmacologist : 1962, 4, p. 176
- 48 - KAISER J.A. : Tapetal depigmentation in dogs produced by Ethylène diamines.
... Fed. Proc. : 1963, 22, p. 369
- 49 - KAISER J.A. : One year study of the toxicity of Ethambutol in Dogs.
Résultats during life
... Toxic. Appli. Pharmacol. : 1964, 6, p. 557
- 50 - KARLSON A.G. : The "in vitro" activity of Ethambutol (dextro 2,2' (Ethylène-diimino) di-1-Butanol) against tubercle bacilli and other microorganisms.
... Amer. Rev. Resp. Dis : 1961, 84, p. 905
- 51 - KREIS B., ISRAEL L. et PRETET S. : Traitement de la tuberculose pulmonaire par l'association Rifampicine-Isoniazide-Streptomycine et remise au travail dès le 45^e jour.
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1969, 33, 8, p. 1091
- 52 - KUCK N.A., PEETS E.A. and FORBES M. : Mode of action of Ethambutol on Mycobacterium tuberculosis strain H₃ R_V
... Amer. Rev. Resp. Dis. : 1963, 87, p. 905
- 53 - LAMY P., ANTHOINE M., VAILLANT G., MONNEAU J.P., BERTHEAU J.M. et FROMENT J. : Intérêt de l'Ethambutol dans la tuberculose pulmonaire invétérée ou d'évolution torpide.
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1968, 32, 6, p. 860
- 54 - LAMY P., ANTHOINE D., VAILLANT G., MONNEAU J.P., GEORGES J.C., CAUBEL F. et LAMBERT H. : Etude préliminaire concernant l'action de la Rifampicine dans le traitement des tuberculoses chroniques et des rechutes. Intérêt de l'association Rifampicine-Ethambutol.
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1969, 33 bis, p. 209

- 55 - LAMY P., ANTHOINE M., BRIQUEL P., VAILLANT G., MONNEAU J.P., FROMENT J. et MOLLET E. : Association Rifampicine-Ethambutol dans le traitement des tuberculoses invétérées de l'adulte.
... Société de Médecine, Nancy : 28-5-1969
- 56 - LEIBOLD J.E. : The ocular toxicity of Ethambutol and its relation to dose
... Ann. N.Y. Acad. Sci. : 1966 , 135 p, 1004
- 57 - LUCCHESI M. : Acitivité thérapeutique de la Rifampicine à l'égard de la tuberculose pulmonaire.
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1969, 33 bis, p. 163
- 58 - LUTZ A. et BERGER M.A. : Données expérimentales sur l'action anti-tuberculeuse in vitro et in vitro du Dextro 2,2' (Ethylène-diimino) di-1-butanol.
... Ann. Inst. Pasteur : 1962, 103, p. 216
- 58 bis - MAIJAWARE, HEINIVAARA, ELO, TALA : Traitement des tuberculoses pulmonaires résistantes avec la Rifampicine, l'Ethambutol et la Capréomycine. Expérience clinique.
... Scand. J. Resp. Dis. : Supplém. 69, 1969, p.69
- 59 - MALLORQUIN C.A. and all. : Our clinical expériences with Ethambutol. A New chemotherapic agent for tuberculosis
... Ann. Sanat. : 1965, 66, p. 28
- 60 - MALMSTEIN L., BORRAS CUESTA F. and HERRA CORVAJAL C. : Ethambutol, a new antituberculosis drug. Expérimental study
... Rev. Méd. Valparaíso : 1965, 13, p. 19
- 61 - MARTIN-LALANDE J., JAUBERTIE R. et DJEBBAR A. : Note sur l'essai clinique de l'Ethambutol en pratique sanatoriale
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1968, 32, 1, p. 116
- 62 - MARTIN-LALANDE J., JAUBERTIE R., DJEBBAR A. et PHAM TRONG QUYEN : Ethambutol, Rifampicine : tuberculostatiques majeurs ?
Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1969, 33, 1, p. 95
- 63 - MEYER A. et NADJAR-FOSSE G. : L'association Ethambutol-Ethionamide ou Ethambutol-Prothionamide dans certaines formes de tuberculose pulmonaire.
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1969, 33, 2, p. 251

- 64 - MIGUERES J., JOVER A. et GARBARINI A. : Essai clinique de l'association Prothionamide-Ethambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire commune.
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1970, 34, 1, p. 184
- 65 - MONTEIRO J.G. : Um novo esquema de tratamento da tuberculose pulmonar. Resultados imediatos.
... Coimbra Médica : 1966, 13, p. 795
- 66 - MORERE P., STAIN J.P., CHAUVET M.C., LUCE J.P. et LEPROVOST J. : Essais cliniques de la Rifampicine
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1969, 33 bis, p. 177
- 67 - ORGANICK A.B. and WILSON E.M. : Multiple Drugs in retreatment of chronic pulmonary tuberculosis. Results with Capréomycin and Ethambutol.
... Dis. of the Chest : 1968, 53, 5, p. 62
- 68 - ORLOWSKI : Klinische erfahrungen mit Kapréomycin, Ethambutol und Rifampicin. (Observations cliniques sur la Capréomycine, l'Ethambutol et la Rifampicine).
... Prax. Pneumol. : 1969, 3, p. 178
- 69 - OURY M., TUCHAIS E., NORVAL C., CARBONNELLE B., LERCUX M.F., CORRE C. et PARVERY F. : Traitement de tuberculoses pulmonaires invétérées. Place de la Capréomycine dans les régimes thérapeutiques avec Rifampicine et Ethambutol.
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1970, 34, 4, p. 519
- 70 - PARROT R. et AUGIER J. : Evolution bactériologique sous Rifampicine de 25 malades à tuberculose pulmonaire étendue, richement bacillifère, à bacilles polyrésistants.
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1969, 33 bis, p. 253
- 71 - PEETS E.A. and BUYSKE D.A. : Studies of the metabolism in the dog of Ethambutol C₁₄, a drug having antituberculosis activity.
... Pharmacologist : 1962, 4, p. 171
- 72 - PILHEU J.A. e CETRANGOLO A. : Accion in vitro e in vivo del Ethambutol sobre el mycobacteriom tuberculosis.
... Rev. Asoc. Med. Argent. : 1962, 76, p. 513
- 73 - PILHEU J.A. : Ethambutol en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.
... Rev. Assoc. Méd. Argent. : 1966, 80, 9, p. 432

- 74 - PLACE V.A. and THOMAS J.P. : Clinical Pharmacology of Ethambutol
... Amer. Rev. Resp. Dis. : 1963, 87, p. 901
- 75 - PLACE V.A. : Ethambutol administration during pregnancy.
... J. New. Drugs : 1964, 4, p. 206
- 76 - PLACE V.A., PEETS E.A. and BUYSKE D.A. : Metabolic and special studies
of Ethambutol in normal volunteers and tuberculous patients.
... Ann. N.Y. Acad. Sci. : 1966, 135, p. 775
- 77 - POCHART E. : L'Ethambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire
de l'adulte.
... Thèse Méd. Lille, 1968
- 78 - POPPLEWELL A.G., MILLER J.D. and GREENE M.E. : Capréomycin in original
treatment cases of pulmonary tuberculosis.
... Ann. N.Y. Acad. Sci. : 1966, 135, p. 1047
- 79 - PYLE M. : Ethambutol in the retreatment and primary treatment of
tuberculosis : A four year clinical investigation
... Ann. N.Y. Acad. Sci. : 1966, 135, p. 835
- 80 - PYLE M.M., PFUEITZE K.H., PEARLMAN M.D., HUEBERG J. and HUBBLE R.H. :
A four year clinical investigation of Ethambutol in initial
and retreatment cases of tuberculosis efficacy, toxicity, and
bactériale résistance.
... Amer. Rev. Dis : 1966, 93, p. 428
- 81 - SCHMIDT I.G. : Central nervous system effects of Ethambutol in monkeys
... Ann. N.Y. Acad. Sci. : 1966, 135, p. 759
- 82 - SCHMIDT I.G. and SCHMIDT L.H. : Study on the neurotoxicity of Ethambutol
and its racemate for the rhesus monkey.
... Journ. of Neuropath. and Exp. Neurol. : 1966, 25, p. 40
- 83 - SCHMIDT L.H. : Studies on the antituberculosis activity of Ethambutol
in monkeys.
... Ann. N.Y. Acad. Sci. : 1966, 135, p. 759
- 84 - SCHUTZ I. : A comparison of Rifampicin, Ethambutol and PAS in Short-term
monotherapy.
... Acta Tuberc. et Pneumol. Belgica : 1969, 3-4, p. 437

- 85 - SHIGART und OPI : Capreomycin in der kombinations Behandlung der chronischen lungentuberkulose. (La Capréomycine dans le traitement associé de la tuberculose pulmonaire chronique).
... Prax. Pneumol. : 1970, 1, p. 15
- 86 - SIMONI G. and LUCCHESI M. : La terapia delle tubercolosi umana con il D, 2,2' (Etilen-diimino) di-1-Butanolo (Etambutolo).
... Ann. Dell' Istituto "Carlo Forlanini" : 1966, 26
- 87 - SOLE P., MOLINA C., ROUHIER F. : Résultats d'une exploration systématique de la fonction visuelle, chez des malades traités par Ethambutol.
... Bull. des Soc. d'Ophtalm. de France : 1969, 1
- 88 - TACQUET A. et TISON F. : Activité in vitro et in vivo du D, 2,2' (éthylène diimino) di-1-Butanol (Ethambutol) utilisé seul ou en association sur les mycobactéries "atypiques".
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1963, 27, p. 431
- 89 - TACQUET A. et DEWULDER B. : L'Ethambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
... Rev. Tuberc. et pneumol. : 1968, 32, 5, p. 729
- 90 - THOMAS J.P., BAUGHIN C., WILKINSON R.G. and SHEPHERD R.G. : A new synthetic compound with antituberculous activity in mice : Ethambutol.
... Amer. Rev. Resp. Dis. : 1961, 83, p. 691
- 91 - TRICOIRE J. et MARECAUX L. : Intérêts et limites de la Rifampicine dans les tuberculoses pulmonaires chroniques ou graves d'emblée avec ou sans Ethambutol associé.
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1969, 33, 2, p. 226
- 92 - VALENTI S., DE PAUZA M. e RUFFINI F.M. : Il Etambutolo nelle terapia delle tubercolosi pulmonar (risultati preliminari).
... Pneumologica : 1965, 1, p. 6
- 93 - VIRCHOW CH. and FLEMMING J. : Combined treatment with Rifampicin-Ethambutol-Capréomycin in chronic open pulmonary tuberculosis.
... Acta. Tuberc. et Pneumol. Belgica : 1969, 3-4, p. 466
- 94 - WEILL G., LEVY A., GUIMOND J.-P., LEMOUE H., FRITSCH J.M. et MAMAN P. : Négativations des formes fraîches de tuberculose pulmonaire par traitement classique et associations d'antibiotiques comportant Rifampicine.
... Rev. Tuberc. et Pneumol. : 1969, 33, 8, p. 1119

- 95 - WILSON T.M., LODGE K.V., HESLING C.M. and HUNT L.B. : Ethambutol in the treatment of pulmonary tuberculosis.
... Clinicals Trial Journal : 1966, 3, p. 361
- 96 - WILKINSON R.G., SHEPHERD R.G., THOMAS J.P. and BAUGHIN C. : Stéréospecificity in a new type of synthetic antituberculous agents
... J. Amer. Chem. Soc. : 1961, 83, p. 2212
- 97 - WILKINSON R.G., CANTRALL M.B. and SHEPHERD R.G. : Antituberculous agent D-2,2' (Ethylène-diimino) di-1-Butanol and some analogs.
... J. Med. Pharm. Chem. : 1962, 5, p. 835
- 98 - Myambutol : In initial treatment and retreatment of pulmonary tuberculosis.
... Medical Research. Cyanamid Corporation : 1967
- 99 - United States public health service tuberculosis therapy trial : Ethambutol in retreatment of pulmonary tuberculosis.
... Amer. Rev. Resp. Dis. : 1968, 98, p. 825

